



Avec le soutien de

CESAB
CENTRE DE SYNTHÈSE ET D'ANALYSE
SUR LA BIODIVERSITÉ

**AGENCE FRANÇAISE
POUR LA BIODIVERSITÉ**
ÉTABLISSEMENT PUBLIC DE L'ÉTAT

AFB - FRB - CESAB Appel à projets de recherche 2019 :

"Perturbateurs endocriniens et biodiversité"

ANNEXE : Indications particulières
Thématique portant sur l'amélioration des connaissances de l'impact
des perturbateurs endocriniens sur la faune sauvage

Contexte – Problématique :

Selon la définition la plus communément acceptée (OMS 2002), un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, ses descendants ou (sous-)populations. Le système endocrinien et ses hormones sont impliqués dans de nombreuses fonctions régulatrices de l'organisme (reproduction, croissance et métabolisme, réponse au stress, etc.). Les perturbateurs endocriniens qui interfèrent avec ce système complexe agissent essentiellement au travers de trois voies possibles, en mimant l'action des hormones naturelles, en bloquant les récepteurs cellulaires recevant le signal hormonal, et en affectant la synthèse, le transport, le métabolisme et l'élimination des hormones, modifiant ainsi leurs niveaux de concentration dans les organismes.

De nombreux composés chimiques présents dans l'environnement peuvent interférer avec le système endocrinien. Parmi ces composés, figurent notamment les PCBs, les dioxines et les furanes, le TBT (agent anti-salissures), certains retardateurs de flamme bromés (PBDE), des composés perfluorés, le DDT et ses produits de dégradation, des phtalates et autres plastifiants, des produits pharmaceutiques à usages humain et vétérinaire, des hormones naturelles et artificielles, des détergents, des produits biocides et phytosanitaires, certains métaux, etc. (Kortenkamp *et al.* 2012). L'étude des perturbations endocriniennes est complexe puisqu'elle combine à la fois un nombre important de polluants de natures et d'origines diverses et un ensemble multiple de tissus et d'organes qui sont autant de cibles des PE. La problématique de la perturbation endocrinienne ne se limite donc pas à l'activité œstrogénique de certaines substances chimiques et à leurs effets potentiels sur la reproduction des organismes.

Certaines caractéristiques des PE rendent leur évaluation en matière de risques pour la santé humaine, l'environnement et la biodiversité particulièrement difficile, avec parfois des effets se produisant à de faibles doses et des relations dose-réponse non-linéaires ou non-monotones, l'existence de périodes (fenêtres) critiques d'exposition au cours desquelles les organismes sont particulièrement vulnérables, des effets retardés voire trans-générationnels difficilement appréhendables à l'aide de tests de toxicité conventionnels, et la possible absence de seuil d'effet (i.e. seuil de concentration en dessous duquel il n'y a pas d'effet) (Matthiessen *et al.* 2017). En Europe, l'identification des propriétés PE des substances chimiques est néanmoins centrale dans le cadre des réglementations autorisant la mise sur le marché des produits biocides (règlement (UE) N°528/2012) et des produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) N°1107/2009), et pour l'enregistrement des substances chimiques dans le cadre du règlement REACH (avec une catégorisation des substances « particulièrement » préoccupantes - *Substances of Very High Concern* - pouvant conduire à des mesures de gestion spécifiques). Dans ce contexte, l'évaluation des substances repose à la fois sur l'analyse de leur mode d'action (MoA) et la mise en évidence d'une activité PE, et sur l'établissement d'un lien plausible entre la manifestation d'un effet biologique délétère observable au niveau d'un organisme entier ou d'une (sous-)population (par ex. changements dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie) et ce mode d'action PE, dans le cadre d'une approche des éléments de preuve (WoE) (ECHA/EFSA 2018).

Du point de vue de l'évaluation du risque écotoxicologique (ou environnemental), l'échelle d'observation pertinente des effets est la population voire la communauté d'espèces. De nombreux auteurs (par ex. Marty *et al.* 2017 ; Windsor *et al.* 2018) soulignent les difficultés récurrentes à mettre en évidence une relation entre l'activité PE d'une substance chimique détectée en laboratoire à l'aide de bioessais spécifiques de modes d'actions, et certains paramètres biologiques mesurés à l'échelle de l'organisme (croissance, reproduction, survie) pertinents pour inférer l'état d'une

population, ou directement observés dans des populations naturelles à partir de suivis de terrain. A ce titre, l'approche AOP (*Adverse Outcome Pathways*)¹, construction conceptuelle qui assemble les connaissances scientifiques sur le lien entre un évènement moléculaire initiateur tel qu'une interaction entre une substance chimique et un récepteur moléculaire et un effet néfaste à un niveau pertinent pour l'évaluation des risques, s'avère particulièrement prometteuse pour caractériser la dangerosité des substances chimiques.

Depuis la conférence de Weybridge sur les PE organisée en 1996 par la Commission européenne et l'Agence européenne pour l'environnement (EEA), de nombreuses synthèses/états de l'art portant sur les effets des PE sur la santé humaine et la faune sauvage ont été publiés (par ex. Kortenkamp *et al.* 2012 ; EEA 2012 ; WHO/UNEP 2013), documentant pour l'essentiel des connaissances sur les mécanismes d'actions des PE et la sensibilité de certaines espèces/groupes taxonomiques à des PE, acquises à partir d'expérimentations en laboratoire. Plus récemment (Matthiessen *et al.* 2018 ; Godfray *et al.* 2019), des synthèses se sont attachées à recenser des études sur les effets des PE à des niveaux d'organisation biologique pertinents, dans des populations d'invertébrés et de vertébrés sauvages, en se focalisant sur certains milieux (écosystèmes aquatiques) ou en se limitant à l'étude de certaines substances chimiques. Force est de constater qu'il existe encore trop peu d'études portant sur l'évaluation de l'état de santé des populations ou des communautés biologiques dans des milieux contaminés par les PE, ou s'efforçant de faire le lien entre les résultats issus d'études expérimentales et des effets sur des populations d'animaux sauvages pour des PE à enjeu.

Au niveau national, la deuxième stratégie sur les perturbateurs endocriniens lancée au début de l'année 2019 encourage le développement des connaissances sur les effets des PE sur la faune sauvage (action 29 du programme d'actions adossé à la SNPE 2), dans la perspective, notamment, de mieux évaluer et de mieux comprendre le rôle joué par certaines substances chimiques aux propriétés PE dans le processus d'érosion de la biodiversité. Dans ce cadre, en partenariat avec l'AFB, la FRB appelle la communauté scientifique à soumettre des projets basés sur l'analyse et la synthèse de données existantes sur les relations entre l'exposition à des PE et la manifestation d'effets délétères à des niveaux pertinents pour l'évaluation du risque, dans une approche intégrant des éléments de preuve multiples (par ex. mobilisation de données sur l'imprégnation des milieux à des PE ou à certaines classes de PE, de données *in silico*, de données expérimentales *in vitro* et *in vivo*, de suivis de populations naturelles ou de données simulées à partir de modèles de population) (cf. Vandenberg *et al.* 2016).

Résultats attendus :

Dans une démarche d'amélioration des connaissances des effets des PE (qu'ils soient avérés, présumés ou suspectés) sur la faune sauvage, en s'intéressant à la fois à des contaminants historiques hérités du passé (*legacy contaminants*) et à des contaminants d'intérêt émergents, seront considérés les projets mobilisant et exploitant des données et des connaissances pour :

1. faire le lien entre une exposition à des PE et ses implications en matière d'effets biologiques au niveau populationnel en utilisant le concept d'AOP décrit plus haut, et en considérant des PE agissant selon différents mécanismes ou interférant avec différentes voies de signalisation (par ex. agissant *via* des perturbations de l'axe thyroïdien, du métabolisme, du développement neuronal), et en considérant différents groupes taxonomiques ;

¹ Un AOP correspond à une série d'évènements concernant par définition différents niveaux d'organisation biologique, moléculaire, cellulaire, tissulaire, individuel ou populationnel. Les relations entre ces différents niveaux peuvent être établies à partir d'observations causales ou mécanistiques, par déduction ou encore basées sur des corrélations.

2. comprendre le transfert des PE dans les chaînes trophiques, qu'elles soient aquatiques, marines ou terrestres ;
3. évaluer les processus de résistance et d'adaptation des populations en réponse à l'exposition à des PE, et les capacités des populations à retrouver les structures et les fonctions de leur état de référence après la diminution de l'exposition (résilience).

RÉFÉRENCES

ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, Kienzler A, Lepper P, Lostia AM, Munn S, Parra Morte JM, Pellizzato F, Tarazona J, Terron A, Van der Linden S. 2018. *Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009*. EFSA Journal 2018;16(6):5311, 135 pp.

European Environment Agency (EEA). 2012. *The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments: The Weybridge + 15 (1996-2011) report*. EEA Technical report.

Godfray HCJ, Stephens AEA, Jepson PD, Jobling S, Johnson AC, Matthiessen P, Sumpter JP, Tyler CR, McLean AR. 2019. A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **286**: 20182416.

Kortenkamp A, Evans R, Martin O, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E. 2012. *State of the art assessment of endocrine disruptors*. Report to the European Commission, Brussels, 486 pp.

Marty MS, Blankinship A, Chambers J, Constantine L, Kloas W, Kumar A, Lagadic L, Meador J, Pickford D, Schwarz T, Verslycke T. 2017. Population-relevant endpoints in the evaluation of endocrine-active substances (EAS) for ecotoxicological and risk assessment. *Integrated Environmental Assessment and Management* **13**(2): 317-330.

Matthiessen P, Ankley GT, Biever RC, *et al.* 2017. Recommended approaches to the scientific evaluation of ecotoxicological hazards and risks of endocrine-active substances. *Integrated Environmental Assessment and Management* **13**(2): 267-279.

Matthiessen P, Wheeler JR, Weltje L. 2018. A review of the evidence for endocrine disrupting effects of current-use chemicals on wildlife populations. *Critical Reviews in Toxicology* **48**(3): 195-216.

Vandenberg LN, Ågerstrand M, Beronius A, *et al.* 2016. A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environmental Health* **15**:74.

WHO/UNEP. 2013. *State of the science of endocrine disrupting chemicals: An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO*.

Windsor FM, Ormerod SJ, Tyler CR. 2018. Endocrine disruption in aquatic systems: up-scaling research to address ecological consequences. *Biological Reviews* **93**: 626-641.