



---

**– CAHIER DES CHARGES –**

**APPEL A PROJETS 2023 :**

**Pesticides et Fertilité Féminine**

---

**1. PRESENTATION DE LA FONDATION**

La Fondation Santé Environnement de la Mutuelle Familiale (FSEMF) est la première fondation mutualiste consacrée aux risques santé des polluants environnementaux. Fondée en 2016 par La Mutuelle Familiale, sous égide de la Fondation de l'Avenir, la Fondation Santé Environnement de la Mutuelle Familiale a pour objectifs de :

- Soutenir la recherche médicale appliquée en santé environnementale ;
- Sensibiliser l'ensemble des acteurs aux enjeux de la santé environnementale, notamment via des projets et études ;
- Diffuser l'information à tous les personnels scientifiques, médicaux, paramédicaux et sociaux intéressés, ainsi qu'aux familles.

La Mutuelle Familiale a à cœur de soutenir des programmes de recherche visant à mieux comprendre les déterminants environnementaux des pathologies. C'est dans cette optique que s'inscrit cet appel à projets de la Fondation.

## **2. CONTEXTE DE L'APPEL A PROJETS**

### **a) Généralités**

En 2018, la FSEMF a souhaité réaliser un état des lieux des connaissances des risques environnementaux chimiques sur la périnatalité. Cette étude a mis en avant que les polluants chimiques, dont les pesticides, ont pour certain un rôle dans les fonctions de reproduction et de survenue des maladies chroniques. En revanche, il reste des doutes à lever sur les liens entre l'usage et l'exposition à des pesticides et un rôle avéré dans l'augmentation des risques pour la fertilité féminine.

Les dernières publications scientifiques indiquent des avancées dans les connaissances depuis 2018, mais les travaux restent à consolider.<sup>1,2,3</sup> L'objet de cet appel d'offres est d'encourager la recherche permettant de mieux comprendre l'impact de l'exposition à un ou des pesticides sur la fertilité féminine, voire d'identifier des liens entre l'exposition à un ou des pesticides et des facteurs de risque pour certaines pathologies féminines.

### **b) Cadrage de la thématique**

Dans cet appel à projets, il est entendu par impact sur la fertilité féminine :

- Les troubles engendrés directement par un pesticide ou une action conjointe d'un pesticide et d'une autre substance sur le fonctionnement de l'appareil reproducteur, en particulier la production d'ovocytes et sur les mécanismes biologiques permettant la grossesse,
- Un lien avec les pathologies touchant les femmes et impactant leurs capacités de reproduction ; cela concerne les pathologies gynécologiques non cancéreuses (endométriose, polykystique ovarienne) et les cancers féminins (cancer du sein, cancer des ovaires).

Pour cet appel d'offres nous excluons :

- Les recherches visant à caractériser les effets sur le développement de l'embryon par suite de l'exposition d'une mère à des pesticides,
- L'effet transgénérationnel des pesticides,
- Les effets psychologiques

Pour cet appel à projet son éligible les projets de recherche pour lesquelles l'exposition des femmes aux pesticides a lieu à partir de la naissance.

Les projets de recherche attendus devront s'intégrer dans au moins une de ces disciplines : Épidémiologie, Toxicologie, Endocrinologie, Gynécologie

### **c) Axes de recherche identifiés :**

Afin de clarifier les attentes de la Fondation, nous vous proposons plusieurs axes de recherche dans lequel peut s'inscrire votre projet. Ces axes, construits à partir de la littérature existante sur le sujet, sont donnés à titre d'exemple. Ils ne sont donc :

- Pas exclusifs : votre projet peut répondre à un ou plusieurs de ces axes ;
- Pas exhaustifs des recherches à mener vis-à-vis du lien entre pesticides et fertilité féminine.

Si aucun de ces axes ne correspond à votre projet, mais que ce dernier vous semble répondre à la thématique, quelques éléments supplémentaires vous seront demandés pour faciliter l'expertise et la compréhension de votre projet (voir dossier de candidature).

- Pesticides et impact sur le fonctionnement du système reproducteur féminin<sup>4,5,6,7,8</sup>

Au cours des dernières années, plusieurs publications ont révélé des altérations structurelles des ovaires et de l'utérus lors de l'exposition au glyphosate par exemple. Ces altérations semblent dépendre de la dose et de la durée d'exposition. D'autres études indiquent que l'exposition à certains pesticides pourraient influencer sur la gamétogénèse féminine et le cycle menstruel. Les difficultés méthodologiques et la méconnaissance de mécanismes en jeu ne permettent pour le moment que de suspecter un risque moyen sur la reproduction féminine. Certains travaux ont porté sur l'exposition aux pesticides associée à d'autres facteurs. Par exemple, une étude<sup>9</sup> semble établir un lien entre les polluants organiques persistants associés à des méthodes contraceptives dans le déclin de la fertilité. Des études supplémentaires sont requises pour identifier et valider les mécanismes d'action et les confronter aux observations issues d'études épidémiologiques.

- Endométriose<sup>10,11,12,13</sup>

Les données épidémiologiques évoquent un lien entre l'exposition à plusieurs substances dont des pesticides organochlorés et l'endométriose. Les revues de littérature essayant de dégager un consensus se heurtent à la méconnaissance des mécanismes d'apparition de l'endométriose pour appréhender l'impact des pesticides au regard d'autres facteurs d'exposition.

- Polykystique ovarienne, métaux lourds et altération de l'expression des gènes, épigénétique<sup>14</sup>

Une étude récente indique un lien de causalité entre l'exposition à un stress oxydatif associé à certains métaux lourds (surtout les éléments cuivre et le transporteur de fer, la ferritine) et la perturbation des cycles endocriniens. Elle évoque que les pesticides pourraient induire, couplés à certains variants génétiques, une altération de l'expression des gènes (par des facteurs épigénétiques), provoquant un terrain favorable à l'apparition de la polykystique ovarienne. Ces études sont à conforter.

- Identification de biomarqueurs d'exposition

Les études cherchant à mettre en lumière le risque épidémiologique d'une exposition par des pesticides rencontrent des biais méthodologiques sur la mesure de l'exposition. Ces biais sont d'autant plus présents lorsque le suivi envisagé ou l'exposition étudiée dans la recherche est ponctuelle et ne se prolonge pas dans le temps. Les recherches permettant d'identifier des biomarqueurs spécifiques à l'exposition à un ou plusieurs pesticides permettraient d'avoir un fort impact sur l'avancée des connaissances.

### **3. OBJECTIFS**

Ce présent appel à projets à vocation à soutenir des projets de recherche visant à démontrer un lien entre l'exposition à des pesticides et les troubles de la fertilité féminine ou de l'appareil reproducteur féminin, au travers :

- D'une étude épidémiologique,
- De l'identification de biomarqueurs d'exposition et/ou d'outils permettant de faciliter la conduite d'études épidémiologiques,
- De la compréhension de mécanismes d'action des pesticides ayant une incidence sur l'appareil reproducteur féminin.

#### **4. UTILISATION DES CREDITS**

Le budget disponible pour votre proposition, octroyé par la Fondation, doit être inférieur ou égal à 40 000€ (quarante mille euros).

La gestion et le traitement administratif des financements étant assurés en direct par la Fondation, les frais de gestion ne sont pas financés.

La Fondation accorde essentiellement des **crédits de fonctionnement** pour la réalisation d'un projet, toutefois, une partie des crédits peut être affectée :

- au remboursement de temps de personnels de recherche spécifiquement recrutés pour le projet. Dans ce cas il est possible, de manière dérogatoire, d'obtenir des fonds pour trois mois dans le cas de dépenses liées à une embauche en CDD. Si le budget comporte une ligne de dépenses « ressources humaines », la Fondation pourra participer aux frais de gestion sur cette ligne à hauteur de 7% maximum.
- à l'achat de matériel de recherche spécifique au projet sur avis motivé .

Dans ce cas, la fondation ne pourra être tenue responsable de toute conséquence liée à l'utilisation du matériel. Les assurances, et autres dépenses liées à l'utilisation et l'installation du matériel ne pourront être à la charge directe de la fondation

Tout achat de matériel faisant l'objet d'un amortissement **demeure la propriété de la Fondation** qui le met gracieusement à disposition de l'équipe de recherche pour la durée du projet. Cet achat est susceptible d'être récupéré par la Fondation en fin de conventionnement.

**La Fondation ne finance pas de matériel bureautique. La Fondation finance des outils machines ou des équipements informatiques particuliers pour tous les types de recherche.**

La Fondation peut rembourser les frais de publications, et participer, sous conditions, au financement de la valorisation de projets (congrès, édition...) en lien avec les résultats obtenus à l'échéance du projet ou pendant le projet.

La demande de prise en charge doit être indiquée dans le dossier de candidature mais elle ne sera pas prise en compte dans le budget attribué au projet.

Le porteur de projet devra alors se rapprocher de la Fondation, lors de la préparation de chaque valorisation. La fondation se réserve le droit après contrôle du suivi et des résultats du projet de financer ou non la valorisation proposée.

Les crédits non dépensés à la date de fin de convention seront réaffectés à d'autre soutien prévu par la Fondation. La Fondation ne pratique pas le principe du reliquat. Le non-usage de tous les crédits n'est pas préjudiciable pour une demande de financement ultérieure.

##### **Durée d'utilisation des crédits :**

- Les crédits de recherche sont accordés pour une durée de 12 à 18 mois à partir de la date de signature de la convention.
- Les projets ne pourront être financés que si l'ensemble des autorisations<sup>1</sup> sont obtenues dans un délai de 6 mois après la date de notification du soutien par la Fondation.

---

<sup>1</sup> Il est entendu ici par autorisation toute les démarches, avis, ou accord nécessaire la conduction d'une recherche dans le respect des bonnes pratiques et du cadre légal (voir la norme Iso 14155, le code de la santé publique - L1121- 1 à L1121-17, ...). Ceci inclus la souscription aux assurances nécessaire à la conduction du projet détaillé.

## **5. LES CONDITIONS DE CANDIDATURE**

### Envoi du dossier complet

Le dossier de candidature complet sera déposé au nom du porteur du projet, et ce jusqu'au 20/09/2023.

Il est constitué et sera déposé de la manière suivante :

- D'un formulaire de candidature, nommé :  
C\_NOMDUPORTEUR\_Prenomporteur
- D'une présentation libre et détaillée du protocole (15 pages maximum), nommée :  
P\_NOMDUPORTEUR\_Prenomporteur
- D'une grille budgétaire détaillant les dépenses, nommée :  
B\_NOMDUPORTEUR\_Prenomporteur
- Du CV du candidat ou du porteur du projet (la personne en charge du projet) nommé :  
CV\_NOMDUPORTEUR\_Prenomporteur

Les éventuelles espaces des noms sont à remplacer par le caractère « \_ »

Une équipe candidate ne peut présenter qu'une seule demande dans le cadre de cet appel à projets.

Si elle a déjà été soutenue par la Fondation, elle doit avoir terminé ses précédents engagements.

Les projets considérés comme « Hors Champ » de l'appel à projets ne seront pas expertisés.

**Aucun dossier partiellement complété ou ne respectant pas les formats demandés ne sera traité.**

## **6. LES CONDITIONS DE SOUTIEN**

### **a) Le suivi du projet**

Le suivi du projet mis en place par la Fondation se fera sur la base du calendrier proposé par le porteur du projet dans la candidature. Ce calendrier pourra être révisé lors de l'étape de conventionnement.

Chacune des étapes décrites dans le calendrier doit comprendre au moins un indicateur de suivi permettant de reporter l'avancement du projet. A minima, ces indicateurs de suivi seront demandés en amont des trois comités de gestion annuels (en janvier-février, en mai, et septembre-octobre) de la Fondation.

Ces points d'étape pourront être réalisés de manière informelle (par un court mail par exemple). Le suivi sera complété par la remise du rapport d'étape de mi-parcours (aux environs de la mi-projet) et du rapport d'activité rétrospectif (à la fin de la période de convention).

Les dates de livraisons de ces rapports d'activités seront indiquées dans la convention.

Ces deux rapports plus conséquents devront présenter les réalisations effectuées dans le cadre du projet ainsi que les difficultés rencontrées. Ces deux documents serviront de référence pour statuer de la bonne conduite du projet et seront pris en compte pour toutes sollicitations de révision du projet ou pour toutes futures demandes de subvention.

### **b) Les actions de valorisation**

L'équipe soutenue pourra être sollicitée à plusieurs moments par la Fondation pour la réalisation des actions de valorisation suivantes :

- Après la sélection des projets par le comité de gestion, les titres et résumés grand public seront publiés sur le site de la Fondation sauf mention contraire (brevet, autres) ;
- Au lancement du projet pour la réalisation d'une courte interview filmée, ou écrite afin d'introduire l'équipe du projet et le projet de recherche ;
- Durant le projet, la Fondation pourra organiser une rencontre avec le porteur du projet avec une visite du laboratoire ou solliciter la participation du chercheur à une présentation sur un événement de la Fondation ou de la mutuelle Familiale ;
- En fin de projet à travers une interview filmée ou écrite pour présenter et expliquer les résultats.

Bien entendu, les autres actions de communication et valorisation à propos du projet et organisées par l'équipe soutenue devront être communiquées en amont à la Fondation. L'équipe soutenue s'engagera formellement à faire mention de la Fondation Santé Environnement de la Mutuelle Familiale et de son soutien dans toutes les publications et communications en lien avec le projet financé.

## **7. CRITERES D'EVALUATION**

- La qualité du dossier présenté (présentation générale du projet et de l'équipe) ;
- La cohérence de la demande avec la thématique de l'appel à projets ;
- La durée de la recherche pour laquelle le budget est demandé ;
- La faisabilité du projet (résultats acquis, cofinancements, environnement scientifique, ...) ;
- L'adéquation du budget, des moyens humains et du calendrier aux objectifs du projet ;
- La valorisation des résultats obtenus ;
- L'impact et le caractère reproductible de l'action ;
- L'intérêt nouveau d'une équipe recherche vis-à-vis de la prise en compte de l'exposition ou de la dimension environnementale dans ses missions.

## **8. CALENDRIER**

<b>ETAPE 1</b>	Diffusion de l'appel à projets	13 juillet 2023
<b>ETAPE 2</b>	Date limite de réception des candidatures	20/09/2023
<b>ETAPE 3</b>	Expertise des dossiers	20/10/2023
<b>ETAPE 4</b>	Sélection par le comité de gestion	Novembre 2023
<b>ETAPE 5</b>	Réponse aux candidats	Décembre 2023

## **9. CONTRACTUALISATION**

Une convention sera établie sur la base du budget détaillé présenté par l'organisme porteur du projet. Elle sera signée par la Fondation Santé Environnement de la Mutuelle Familiale et l'organisme porteur du projet et la personne en charge du projet. En recevant le soutien de la Fondation, le candidat accepte les conditions de règlement sur facture ou de remboursement.

En effet, la Fondation ne procède pas au versement de fonds mais règle directement les fournisseurs sur présentation de factures visées par le porteur du projet. Elle accepte toutefois par dérogation de procéder à un versement de fonds de trois mois pour les dépenses liées à une embauche en CDD sur pièces justificatives (contrat de travail, CV).

Les informations et **dossiers à télécharger sont disponibles**  
sur le site Internet de la Fondation de l'Avenir, Espace chercheur :

<https://www.fondationdelavenir.org/appe/>

**DATE LIMITE D'ENVOI : 20/09/2023**

**Contact : [riis@fondationdelavenir.org](mailto:riis@fondationdelavenir.org)**

*Il ne sera pas envoyé de dossier par la poste.*

***Tous les dossiers enregistrés feront l'objet d'un accusé de réception par e-mail***

---

## **BIBLIOGRAPHIE**

<sup>1</sup> [Pesticide Toxicity Associated with Infertility.](#)

Reshi MS, Mustafa RA, Javaid D, Haque S. Adv Exp Med Biol. 2022;1391:59-69. doi: 10.1007/978-3-031-12966-7\_4. PMID: 36472816

<sup>2</sup> [Early-life Farm Exposure and Ovarian Reserve in a US Cohort of Women.](#)

Upson K, Weinberg CR, Nichols HB, Dinse GE, D'Aloisio AA, Sandler DP, Baird DD. Epidemiology. 2021 Sep 1;32(5):672-680. doi: 10.1097/EDE.0000000000001376. PMID: 34039897

<sup>3</sup> [Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period.](#)

Green MP, Harvey AJ, Finger BJ, Tarulli GA. Environ Res. 2021 Mar;194:110694. doi: 10.1016/j.envres.2020.110694. Epub 2020 Dec 30. doi: 10.1016/j.envres.2020.110694. Epub 2020 Dec PMID: 33385395 Review.

<sup>4</sup> [Mixtures of persistent organic pollutants and ovarian function in women undergoing IVF.](#)

Lefebvre T, Fréour T, Ploteau S, Marchand P, Le Bizec B, Antignac JP, Cano-Sancho G. Reprod Biomed Online. 2023 Jan;46(1):129-137. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.09.015. Epub 2022 Sep. 21. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.09.015. Epub 2022 Sep PMID: 36283934

<sup>5</sup> [Lifelong exposure to pyrethroid insecticide cypermethrin at environmentally relevant doses causes primary ovarian insufficiency in female mice.](#)

Ma X, Zhang W, Song J, Li F, Liu J. Environ Pollut. 2022 Apr 1;298:118839. doi: 10.1016/j.envpol.2022.118839. Epub 2022 Jan 11. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.09.015. Epub 2022 Sep doi: 10.1016/j.envpol.2022.118839. Epub 2022 Jan PMID: 35031408

<sup>6</sup> [Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women.](#)

Björvang RD, Hassan J, Stefopoulou M, Gemzell-Danielsson K, Pedrelli M, Kiviranta H, Rantakokko P, Ruokojärvi P, Lindh CH, Acharya G, Damdimopoulou P. Environ Int. 2021 Oct;155:106589. doi: 10.1016/j.envint.2021.106589. Epub 2021 May 1. PMID: 33945905

<sup>7</sup> [Agriculture Exposure and Time to Pregnancy Among Women Enrolled in the French Prospective Cohort AGRICAN.](#)

Pons R, Boulanger M, Tual S, Busson A, Renier M, Perrier S, Levêque-Morlais N, Marcotullio E, Baldi I, Lebaillly P. J Occup Environ Med. 2021, doi: 10.1097/JOM.0000000000002163. PMID: 33928937.

<sup>8</sup> [The fungicide Mancozeb reduces spheroid attachment onto endometrial epithelial cells through downregulation of estrogen receptor  \$\beta\$  and integrin  \$\beta 3\$  in Ishikawa cells.](#)

Wang Z, Kottawatta KSA, Kodithuwakku SP, Fernando TS, Lee YL, Ng EHY, Yeung WSB, Lee KF. Ecotoxicol Environ Saf. 2021 doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111606. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33396126.

<sup>9</sup> [Persistent organic pollutants, pre-pregnancy use of combined oral contraceptives, age, and time-to-pregnancy in the SELMA cohort.](#)

Björvang RD, Gennings C, Lin PI, Hussein G, Kiviranta H, Rantakokko P, Ruokojärvi P, Lindh CH, Damdimopoulou P, Bornehag CG. Environ Health. 2020 Jun 15;19(1):67. doi: 10.1186/s12940-020-00608-8. PMID: 32539770

<sup>10</sup> [The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF.](#)

Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, Darai E, Squifflet J, Le Bizec B, Antignac JP. Endocr Connect. 2020 doi: 10.1530/EC-20-0135. PMID: 32380469; PMCID: PMC7354731.

<sup>11</sup> [Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis](#)

Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, Darai E, Squifflet J, Le Bizec B, Antignac JP. Environ Int. fev 2020 doi: 10.1016/j.envint.2018.11.065. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30530163

<sup>12</sup> [Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals \(EDCs\) and their role in endometriosis: a systematic literature review.](#) Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Rev Environ Health. 2020 Sep 9;36(1):101-115. doi: 10.1515/reveh-2020-0046. PMID: 32903210.

<sup>13</sup> [Pesticide residue intake from fruit and vegetable consumption and risk of laparoscopically confirmed endometriosis.](#)

Garzia NA, Cushing-Haugen K, Chiu YH, Sandoval-Insausti H, Chavarro JE, Missmer SA, Harris HR. F S Sci. 2022 doi: 10.1016/j.xfss.2022.05.002. Epub 2022 May 19. PMID: 35598776; PMCID: PMC9669096.

<sup>14</sup> [Allethrin Promotes Apoptosis and Autophagy Associated with the Oxidative Stress-Related PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Developing Rat Ovaries.](#)

Jalouli M, Mofiti A, Elnakady YA, Nahdi S, Feriani A, Alrezaki A, Sebei K, Bizzarri M, Alwasel S, Harrath AH. Int J Mol Sci. 2022 Jun 7;23(12):6397. doi: 10.3390/ijms23126397. PMID: 35742842