

# LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



Ineris - 204137 - 2719419 - v.1.0

JUILLET 2021

## Éditorial

Cette nouvelle édition de la lettre d'information présente les principales actions et décisions prises lors de la 33<sup>ème</sup> réunion des Coordinateurs Nationaux qui s'est tenue du 20 au 23 avril, cette année encore de façon dématérialisée.

Le sujet le plus débattu lors de la réunion a été l'adoption des approches définies pour la sensibilisation cutanée qui a suscité de vifs débats autour de leurs limitations et leurs acceptabilités mutuelles parmi les pays de l'OCDE. Compte tenu du fait que l'intégration d'approches définies dans le programme de l'OCDE sur l'évaluation coopérative des produits chimiques est censée prendre de l'ampleur, ce sujet fait l'objet d'un focus particulier dans le cadre de cette lettre d'information.

## → Publication des nouvelles lignes directrices

### NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

#### ▪ Essai de toxicité aiguë sur lignée cellulaire de poisson – essai sur lignée cellulaire RTgill-W1

Cette ligne directrice, développée conjointement par la Suisse et la Norvège, a pour objectif de déterminer la toxicité aiguë des substances chimiques sur les cellules de branchies de truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), RTgill-W1. L'analyse repose sur la combinaison de trois indicateurs colorés fluorescents qui mesurent respectivement l'activité métabolique, l'intégrité de la membrane cellulaire et l'intégrité de la membrane lysosomale après une exposition de 24 heures.

Cette ligne directrice vient d'être publiée sous la référence n°249 (<https://doi.org/10.1787/3a5eb663-fr>).

#### ▪ Détection sur des embryons de poisson-zèbre transgénique *tg(cyp19a1b:GFP)* des perturbateurs endocriniens agissant via les récepteurs des œstrogènes (essai EASZY)

L'essai EASZY (Endocrine Active Substances using Zebrafish embrYos) permet de détecter l'activité œstrogénique de produits chimiques sur des embryons de poisson-zèbre transgénique *tg(cyp19a1b:GFP)* exposés pendant 96 heures aux stades du développement embryonnaire. La méthode d'essai EASZY, développée par la France, est une méthode de dépistage *in vivo* de type mécanistique, conçue pour détecter les perturbateurs endocriniens agissant comme agonistes des récepteurs des œstrogènes (estrogen receptors, ER), en induisant l'expression de la protéine fluorescente verte (Green Fluorescent Protein, GFP) sous le contrôle du promoteur du gène *cyp19a1b*.

Cette ligne directrice, développée par la France, vient d'être publiée sous la référence n°250 (<https://doi.org/10.1787/cf5871be-fr>).

#### ▪ Phototoxicité *in vitro* - Essai sur épiderme humain reconstitué

Cette ligne directrice, coordonnée par les États-Unis, combine l'exposition de base à un produit chimique et les méthodologies d'évaluation de la viabilité telles que décrites dans la ligne directrice 439 sur l'irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué à des processus standardisés d'exposition à la lumière tels que décrits dans la ligne directrice 432 sur l'essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU. Cette innovation permet l'exposition de l'épiderme reconstitué à des produits chimiques phototoxiques. En effet, les réponses phototoxiques sont déclenchées après une

exposition aiguë de la peau à des produits chimiques photoactifs suivie par une exposition à la lumière. La ligne directrice vient d'être publiée sous la référence n°498 (<https://doi.org/10.1787/9789264090965-fr>).

#### ▪ **Approches définies pour la sensibilisation cutanée**

La nouvelle ligne directrice décrivant trois approches définies pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée a été approuvée après des longues discussions au sein du WNT qui ont eu lieu pendant et avant la réunion annuelle des Coordinateurs Nationaux. Cette ligne directrice, publiée sous la référence n°497, est le fruit d'une collaboration entre les États-Unis, le Canada et le JRC (<https://doi.org/10.1787/383d0478-fr>).

Les trois approches définies décrites par cette nouvelle ligne directrice se basent sur l'intégration d'informations générées par les essais *in vitro* et outils QSAR pour la sensibilisation cutanée suivants :

Approche définie	Sources d'information
2 sur 3	DPRA, KeratinoSens, h-CLAT
ITSv1	DPRA, h-CLAT, DEREK Nexus v6.1.0
ITSv2	DPRA, h-CLAT, OECD QSAR Toolbox v4.5

Lors de la réunion d'avril du WNT, un débat initié par les Pays-Bas et le Danemark a soulevé beaucoup de questionnements sur la réduction de la sensibilité des approches définies lors de l'analyse de substances chimiques caractérisées par un coefficient de partage entre l'octanol et l'eau (Log P) supérieur à 3,5 (substances hydrophobes).

Il faut cependant souligner que, malgré cette limitation, les approches définies respectent le cahier de charges établi au début du projet car elles sont caractérisées par une performance prédictive équivalente à celle associée au test LLNA vis-à-vis d'un jeu de substances de référence (65 substances expérimentalement caractérisées par un test épicutané chez l'homme) établi par le groupe d'experts sur la sensibilisation cutanée.

Afin de pouvoir prendre en compte les réticences formulées à l'égard des substances hydrophobes et éviter l'échec de l'adoption de la ligne directrice, plusieurs modifications ont été introduites dans son texte. Ces modifications visent à bien mettre en évidence que les résultats associés avec les sources d'information individuelles ne peuvent être utilisés que si les substances rentrent dans les domaines d'application des méthodes utilisées.

En parallèle, le Japon a soulevé beaucoup de questions sur l'acceptabilité mutuelle des données car : (1) les résultats des approches définies ne sont pas des données au sens strict mais des interprétations reposant sur des règles prédéfinies, (2) les bonnes pratiques de laboratoire ne peuvent pas encore être appliquées aux méthodes *in silico*. Par rapport à ce dernier point, il faut signaler que le groupe ad hoc sur les bonnes pratiques computationnelles travaille avec le groupe de travail sur les BPL pour faire évoluer les orientations sur les normes de qualité par rapport aux prédictions issues des approches définies.

La France sera le prochain Pays qui proposera au WNT l'adoption de deux approches définies pour la prédiction de l'irritation oculaire.

#### **LIGNES DIRECTRICES REVISEES**

##### ▪ **Ligne directrice n°405 : Effet irritant/corrosif aigu sur les yeux**

L'objectif principal de la dernière révision de cette ligne directrice est de mettre à disposition des informations supplémentaires pour éviter les essais *in vivo* et pour supprimer, ou réduire, la douleur et la détresse animales lors de leur exécution (raffinement). En effet, beaucoup d'attention a été prêtée, en 2020 et en 2021, par le groupe d'expert sur l'irritation oculaire à la révision du document afin d'éviter les essais inutiles sur les animaux de laboratoire et pour améliorer leur exécution d'un point de vue du bien-être animal. Notamment, l'utilisation d'anesthésiques topiques et d'analgésiques systémiques est préconisée pour réduire ou éviter la douleur et la détresse dans le cadre des essais. De plus, l'attention des expérimentateurs est attirée sur une identification précoce de tout signe de lésion irréversible qui conduit automatiquement à l'abandon des expérimentations (<https://doi.org/10.1787/9789264185548-fr>).

##### ▪ **Ligne directrice n° 406 : Sensibilisation de la peau**

En 2020, il avait été recommandé par le WNT de modifier l'introduction de cette ligne directrice afin de pouvoir prendre en compte l'état actuel des connaissances en matière de caractérisation d'allergènes cutanés. Cette mise à jour avait été préconisée car un consensus sur la proposition précédente (*i.e.* la suppression du test de Buehler) n'avait pas fait

l'unanimité. En effet, plusieurs autres méthodes (*in chemico*, *in vitro* et *in vivo*) pour la caractérisation de la sensibilisation cutanée ont désormais été adoptées par l'OCDE. Il faut aussi souligner que, la réactualisation de cette ligne directrice met l'accent sur le fait que le test de Buehler n'est pas la méthode à privilégier en raison de sa sensibilité réduite (<https://doi.org/10.1787/20745842>).

▪ **Ligne directrice n° 442C : Sensibilisation cutanée *in chemico***

Cette ligne directrice (<https://doi.org/10.1787/9789264229723-fr>) se focalise sur la distinction entre sensibilisants et non-sensibilisants cutanés. Elle a été mise à jour par rapport à l'inclusion de l'essai cinétique de réactivité directe des peptides (KDRPA). Cet essai permet d'identifier les substances avec un fort potentiel de sensibilisation cutanée (Catégorie CLP 1A) grâce à la caractérisation *in chemico* de l'évènement initiateur de la sensibilisation cutanée : la liaison des substances chimiques aux protéines.

L'essai KDPRA quantifie la réactivité des produits chimiques vis-à-vis d'un peptide modèle contenant de la cystéine en fonction du temps et de la concentration de substrat. Les constantes de vitesse cinétiques sont calculées et le logarithme de la constante de vitesse maximale (Log  $K_{max}$ ) est ensuite utilisé pour identifier les sensibilisants cutanés de la sous-catégorie 1A du reste (sous-catégorie 1B ou absence de classification).

▪ **Ligne directrice n° 439 : Irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué**

La ligne directrice 439 sur l'irritation cutanée a été mise à jour à la suite de l'inclusion du modèle *in vitro* KeraSkin parmi les approches expérimentales utilisables pour l'évaluation de l'irritation oculaire. Elle intègre désormais sept méthodes d'essai. L'inclusion d'une nouvelle méthode augmente le nombre d'outils expérimentaux disponibles et présente donc des avantages pour les utilisateurs finaux de la ligne directrice. Les détails spécifiques à la méthode ont été intégrés dans l'annexe 3 du document (<https://doi.org/10.1787/20745842>).

▪ **Ligne directrice n° 455 : Ligne directrice axée sur la performance pour les essais *in vitro* de transactivation par transfection stable visant la détection des substances agonistes et antagonistes des récepteurs des œstrogènes**

Les modifications mineures apportées (<https://doi.org/10.1787/9789264264632-fr>) concernent l'annexe 2 (Essai de transactivation faisant intervenir le récepteur des œstrogènes humain transfecté de façon stable pour la détection de l'activité œstrogénique agoniste et antagoniste des substances chimiques à l'aide de la lignée cellulaire hER $\alpha$ -HeLa-9903). Les questionnements ont porté :

- sur le respect des critères d'acceptabilité pour l'essai antagoniste des ER pour le 4-hydroxytamoxifène (paragraphe 20). Une gamme de 0,1 à 1  $\mu$ M est désormais intégrée.
- sur la formule de calcul des valeurs de TPx (paragraphe 38).

▪ **Ligne directrice n° 494 : Méthode d'essai Vitrigel pour l'identification de produits chimiques ne nécessitant aucune classification ni étiquetage pour irritation oculaire ou lésions oculaires graves**

La version révisée de la ligne directrice introduit une extension du domaine d'application de la méthode Vitrigel afin de pouvoir tester les produits chimiques solides, alors que la version précédente de la ligne directrice ne concernait que les produits chimiques à l'état liquide (<https://doi.org/10.1787/7d3eb4ae-fr>).

Il convient également de mentionner dans cette section des rectificatifs apportés aux versions françaises des lignes directrices n°208 (Essai sur plante terrestre : essai d'émergence de plantules et de croissance de plantules) et n°211 (*Daphnia magna*, essai de reproduction) pour corriger des écarts avec les versions anglaises des documents.

#### **AUTRES DOCUMENTS APPROUVES**

▪ **Document guide sur le retour à la ruche des abeilles (*Apis mellifera* L.) après une exposition orale unique à des doses sub-létales**

A l'origine ce projet a été proposé par la France pour développer une ligne directrice. L'essai s'intègre dans une démarche d'évaluation des risques des pesticides sur les abeilles. Il est proposé pour compléter les méthodologies actuelles en étudiant les effets d'une exposition orale unique à des doses sublétales sur le comportement de retour à la ruche des butineuses après leurs activités de collecte de nourriture ; ce comportement impliquant des mécanismes

d'orientation et de navigation des individus. Le succès de retour chez les butineuses exposées en laboratoire est mesuré et comparé aux butineuses non exposées sur une période de 24 heures. Cinq exercices successifs d'inter-comparaison ont été réalisés pour la validation de cet essai (2015, 2016, 2017, 2018, 2019) permettant d'optimiser le protocole expérimental et de caler les critères de validité de la méthode.

Toutefois, lors des discussions au sein du groupe d'experts, des réticences ont été émises quant à la publication d'une ligne directrice, notamment en argumentant sur le fait qu'il s'agissait d'une méthode de terrain, sur la difficulté de réaliser l'essai sous BPL et sur les évolutions successives du protocole au cours des différents essais circulaires. Il avait donc été décidé de proposer un document guide à l'approbation du WNT.

#### ▪ Document Guide relatif à la lixiviation des nanomatériaux dans des colonnes de sols

Ce document guide décrit les adaptations nécessaires à l'application de la ligne directrice 312 aux nanomatériaux. Le projet de document guide, développé par le Canada et l'Allemagne, a bénéficié de l'expérience acquise lors d'un essai inter laboratoires (sept laboratoires, deux sols et deux nanomatériaux (argent, oxyde cérium)). Le rapport de l'essai inter laboratoires) a été adopté en parallèle.

#### ▪ Rapport d'étude sur l'élimination des nanomatériaux manufacturés des eaux usées

Ce projet avait pour objectif initial de développer une ligne directrice. Les Etats-Unis ont mené des travaux expérimentaux avec un seul type de nanoparticules, mais ils ont manqué de ressources pour tester d'autres nanomatériaux. Au sein du groupe d'experts, il a finalement été décidé que la méthode proposée nécessiterait des travaux supplémentaires, et à ce stade, qu'un rapport d'étude était le meilleur moyen de partager le travail déjà effectué. Ce rapport fournit le protocole suivi, les résultats obtenus et la relation avec les autres lignes directrices de l'OCDE existantes qui peuvent être utiles dans le domaine du devenir environnemental.

#### ▪ Etat de l'art sur la voie de signalisation cellulaire des rétinoïdes

Le projet d'un état de l'art (detailed review paper) sur la voie de signalisation des rétinoïdes avait été lancé en 2015 par la Suède et soutenu ensuite par la Commission européenne et le Secrétariat de l'OCDE. Ce sujet est important car la conversion biochimique des rétinoïdes en acide rétinoïque est essentielle à la régulation d'un large éventail de processus biologiques comme le développement, la différenciation et l'apoptose.

Ce document a été approuvé par le WNT. Il servira à définir des nouveaux chemins de l'effet néfaste (AOP) et à identifier de nouvelles méthodes in vitro pouvant être utilisées de façon isolée ou en batterie pour renseigner sur le potentiel de perturbation endocrinienne de la voie de signalisation cellulaire des rétinoïdes.

### ➔ Nouveaux sujets intégrés dans le programme de travail

Contrairement aux années précédentes, un nombre limité de nouveaux sujets a été soumis au mois de novembre dernier pour être intégrés dans le programme des lignes directrices de l'OCDE. Aux sept sujets proposés, le Royaume-Uni a ajouté un dernier sujet en mars de cette année, relatif au développement d'un essai permettant d'évaluer le degré d'induction de quatre enzymes métaboliques clés du métabolisme de phase I humain : CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Il s'agit ici de la reprise d'un projet inscrit dans le programme de travail en 2013 et développé initialement par la Commission Européenne. Ce projet avait été mis en attente car la pertinence de l'essai n'avait été évaluée qu'avec des médicaments et il n'y avait pas de ressources pour évaluer la pertinence de cet essai avec des substances chimiques supplémentaires.

Les deux projets de nouvelles lignes directrices soumis par la République de Corée : **BRET-based dimerization assay for the detection of compounds with estrogen receptor  $\alpha$  binding affinity** ; **BRET-based dimerization assay for the detection of compounds with androgen receptor binding affinity**, n'ont pas été acceptés. L'opposition était assez générale et portée plus particulièrement par le Royaume-Uni, le Danemark et la Commission Européenne. Les points les plus critiques soulevés ont concerné la pertinence réglementaire de ces méthodes, leur intégration dans la stratégie d'évaluation et également la non prise en compte d'une partie des commentaires émis lors de la phase d'examen.

Les autres propositions, rappelées ci-dessous ont été acceptées et intégrées dans le programme de travail des lignes directrices.

## NOUVELLES LIGNES DIRECTRICES

- **A marine biodegradation screening test for chemical persistence assessment (MaP test) (pilote : Royaume-Uni)**
- **Identification of the immunotoxic potential of chemicals using the IL-2 Luc assay (pilote : Japon)**
- **Test Guideline for the establishment on human-derived hepatic system to investigate biotransformation and toxicity of compounds by evaluation of CYP450 induction competence (pilote : Royaume-Uni)**

## REVISION DE LIGNES DIRECTRICES EXISTANTES

- **Revision of Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test (TG 201) relating to algal strains**
- **Revision of *In Vitro* Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation (TG 442E) to improve the performance of the prediction model of the IL-8 Luc assay (pilote : Japon)**

## NOUVEAUX DOCUMENTS GUIDES

- **Development of a new Guidance Document on the determination of concentrations of nanoparticles in biological samples for (eco)toxicity studies (pilote : Royaume-Uni)**

## → Points d'actualité

- **Sélection des doses pour les études de toxicité chronique**

Cette activité coordonnée par les Etats-Unis se propose de comprendre comment utiliser les doses prédites par modélisation toxicocinétique afin de concevoir des plans d'expérience pour l'évaluation de la toxicité chronique. En effet, les outils de modélisation toxicocinétique peuvent simuler les relations existantes entre doses externes et internes et ils peuvent aider à comprendre quelle dose maximale tester. Le concept de dose maximale dérivée cinétiquement (KMD, « kinetically derived maximum dose ») se base sur le fait que la relation entre la dose interne et la dose externe présente un point d'inflexion en correspondance duquel la saturation des processus physiologiques conduit d'une toxicocinétique linéaire à une toxicocinétique non-linéaire. Les doses maximales adoptées lors des tests de toxicité chronique ne devraient pas dépasser ce point d'inflexion, à condition que les expositions humaines soient bien inférieures à ce point critique.

Un symposium<sup>1</sup> sur ce sujet a été organisé par l'EPA en 2020 afin de sensibiliser au concept de KMD pour l'évaluation de la toxicité des substances chimiques.

- **Éléments protégés dans les lignes directrices**

Des grands principes relatifs à la divulgation d'informations confidentielles pour les éléments protégés inclus dans les projets de lignes directrices ont été approuvés. Ainsi, à n'importe quelle étape du processus d'examen (examen SPSF, rapport de validation et examen du projet de TG en phase 1), le développeur du test peut être invité par des experts ou le coordinateur national à fournir des informations sur la méthode de test, y compris sur les éléments protégés. Il incombe au développeur du test de fournir les informations demandées au Secrétariat de l'OCDE. Le Secrétariat publiera les informations demandées sur un site protégé accessible aux experts du domaine concerné et aux Coordinateurs Nationaux. Evidemment, lorsque des experts ou des Coordinateurs Nationaux demandent des éléments, cela doit servir un objectif : celui de comprendre le fonctionnement du système de test et de vérifier que le système de test peut générer des données fiables et pertinentes (la validité scientifique) suffisamment transparentes et traçables pour être utilisées dans un cadre réglementaire. Le développeur du test doit accepter qu'une fois que la méthode d'essai devient une Ligne directrice de l'OCDE (Phase 2), les informations confidentielles qui ont été demandées pendant le processus d'examen du TG sont rendues publiques en tant que résultat du processus d'élaboration et d'examen du TG pour des raisons de transparence. Les informations peuvent être annexées à un

<sup>1</sup> [https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/3rs-meetings/past-meetings/kmd-2020/kmd-2020.html?utm\\_source=direct&utm\\_medium=prod&utm\\_campaign=ntpgolinks&utm\\_term=kmd-2020](https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/3rs-meetings/past-meetings/kmd-2020/kmd-2020.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=kmd-2020)

rapport de validation, ou à un rapport d'examen par les pairs, ou à un document de référence soutenant le développement de la ligne directrice.

Les considérations de mise en œuvre de cette nouvelle politique doivent encore être clarifiées.

▪ **Développement d'un document guide sur les bonnes pratiques computationnelles (GCMP)**

Dans le cadre du programme de l'OCDE sur l'évaluation des produits chimiques, l'acceptabilité mutuelle de données toxicologiques repose sur deux piliers : la génération de données selon les lignes directrices et l'application des principes des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Compte tenu de l'utilisation grandissante de résultats issus de méthodes computationnelles, un groupe de travail sur une transposition des BPL vers les méthodes computationnelles (GCMP = « Good Computational Methods Practice ») a été mis en place en novembre 2020 afin de développer des critères qualité applicables aux méthodes computationnelles.

Ce groupe d'experts a commencé son travail par mieux définir la portée de leurs objectifs en fonction de différents scénarios d'utilisation de résultats computationnels au sein des lignes directrices. Selon cette analyse préliminaire, tous les aspects cruciaux pour les GCMP sont en train d'être couverts par les groupes de travail déjà existants. En effet, le groupe GCMP collabore avec le groupe de travail sur les lignes directrices et le groupe de travail sur les BPL. Dans le cadre de cette collaboration, des logigrammes détaillés décrivant des critères de qualité pour les prédictions computationnelles utilisables au sein d'une ligne directrice, ont été élaborés. Il faut aussi remarquer que le travail sur la mise à jour des documents guide sur les modèles QSAR s'inscrit dans le contexte des GCMP.

▪ **Utilisation élargie des relations dose-réponse *in vitro***

Les lignes directrices pour les méthodes *in vitro* avaient été développées pour une hiérarchisation de listes de substances chimiques afin de pouvoir établir les substances à tester en priorité à l'aide d'essais *in vivo*. Cependant, ces mêmes lignes directrices permettent la caractérisation de relations dose-réponses qui pourraient être utilisées, plus largement, pour :

- a) établir des doses critiques servant, par exemple, de point de départ pour l'évaluation du risque,
- b) améliorer les procédures d'interprétation des données dans le contexte des approches définies,
- c) établir des AOP quantitatifs.

Malgré ces potentialités latentes, il n'y pas encore eu une harmonisation des procédures d'interprétation des relations dose-réponse. Pour cette raison, un groupe ad-hoc de Coordinateurs Nationaux sera établi pour aider le Royaume-Uni à définir un SPSF dont l'objectif serait de lever tous les verrous qui freinent une exploitation plus étendue de ces relations.

▪ **Rédaction d'un état de l'art sur les méthodologies de mesure des hormones chez les espèces non-mammifères.**

Si les lignes directrices, traitant la toxicité chez les mammifères, intègrent des informations sur des paramètres physiologiques mesurables qui peuvent être reliés à une perturbation endocrinienne potentielle, ce n'est pas le cas pour les lignes directrices utilisant des espèces non-mammifères. Partant de ce constat, l'EFSA propose d'évaluer la faisabilité technique de l'application de dosages déjà disponibles (ELISA, RIA) pouvant quantifier les niveaux hormonaux dans le cadre des lignes directrices sur les poissons et amphibiens. La possibilité de pouvoir doser les hormones (sans augmenter le nombre d'animaux préconisé) permettrait d'harmoniser les lignes directrices toxicologiques et écotoxicologiques tout en permettant une identification de perturbateurs endocriniens potentiels.

Un SPSF détaillant cette proposition de l'EFSA sera soumis en fin d'année.

## → Consultations publiques en cours

Si vous souhaitez commenter ces projets, merci de contacter directement le coordinateur national en charge du domaine concerné :

- Draft new Test Guideline (TG) 492B on Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification : consultation ouverte jusqu'au 13 septembre 2021,
- The draft Performance Standards for TG 498 on RhE Phototoxicity : consultation ouverte jusqu'au 9 septembre 2021.

## Appel à experts

A la suite de l'adoption du projet 1.10 (Development of a new Guidance Document on the determination of concentrations of nanoparticles in biological samples for (eco)toxicity studies), un appel à experts vient d'être lancé par le secrétariat pour créer un groupe conjoint WNT/WPMN. Si vous êtes intéressé pour participer à ces travaux, merci de contacter Enrico MOMBELLI ou Pascal PANDARD avant le 31 août 2021.

## → Personnes-contacts

Vos interlocuteurs sont les suivants :

- Activités en lien avec l'évaluation des effets sur la santé (section 4) :  
**Enrico MOMBELLI** ([enrico.mombelli@ineris.fr](mailto:enrico.mombelli@ineris.fr), 03 44 61 81 44),
- Activités en lien avec les autres domaines (section 1 : propriétés physico-chimiques ; section 2 : Effets sur les systèmes biologiques ; section 3 : Dégradation et accumulation ; section 5 : Autres lignes directrices) :  
**Pascal PANDARD** ([pascal.pandard@ineris.fr](mailto:pascal.pandard@ineris.fr), 03 44 55 67 19).