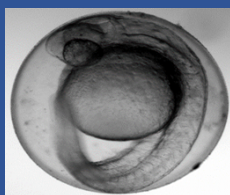
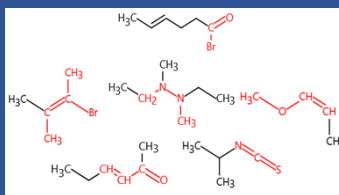
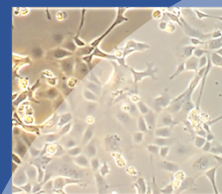


LES INFORMATIONS DE LA COORDINATION NATIONALE POUR LES LIGNES DIRECTRICES DE L'OCDE



Ineris - 227299 - 2792463 - v.1.0

FÉVRIER 2024

Éditorial

La période actuelle est consacrée à la fois à l'élaboration des réponses aux commentaires émis par les coordinateurs nationaux sur les nouveaux projets et à la préparation de la réunion annuelle qui se déroulera du 16 au 19 avril 2024. L'ordre du jour est encore prévisionnel mais différents documents sont déjà fléchés pour une adoption. Il s'agit notamment des nouveaux essais JHASA, REACTIV, HYBIT, EPiSens A, le document guide « IATA for phototoxicity testing », la révision des lignes directrices 437, 467, 496 et des documents guide n°75 et 263.

Cette nouvelle lettre d'information propose un focus sur quelques sujets inscrits dans le programme de travail des lignes directrices et des groupes d'études sur l'évaluation des dangers (WPHA) et sur l'évaluation de l'exposition (WPEA).

La coordination nationale attire également l'attention des participants aux groupes d'experts sur les modalités proposées pour faciliter les échanges d'information.

Pascal Pandard

→ Points d'actualité

Séminaire sur les aspects opérationnels et financiers de la validation (OCDE, décembre 2023)

Compte tenu de l'expérience accumulée sur deux décennies dans le domaine de la validation des méthodes *in vitro*, *ex vivo* ou *in chemico* et d'approches définies, le secrétariat de l'OCDE a considéré comme opportun d'organiser un séminaire sur les aspects pratiques et financier qui sous-tendent la validation.

En effet, les études de validation sont rarement financées sur des fonds publics et le groupe de travail des coordinateurs nationaux (WNT) avait déjà lancé un appel en janvier 2023 pour attirer l'attention des autorités publiques sur le sujet de la validation des méthodes alternatives.

Afin de préparer le séminaire, un questionnaire a été envoyé en juillet 2023 au WNT et à ses groupes affiliés. Les questions le composant visaient à décrire les perspectives des différents acteurs clés de la validation et à recueillir des propositions pour gagner en efficacité et surmonter les difficultés liées à la validation. Cent vingt et une réponses ont été reçues et les résultats de l'enquête ont été partagés avec les participants à l'atelier en décembre. Parallèlement différents webinaires ont été organisés en novembre pour préparer le séminaire (Formation/orientation autour de la validation ; familiarisation à l'évaluation de l'état de préparation des méthodes).

Plusieurs préconisations de caractère général ont été formalisées à l'issue du séminaire :

- 1) Les propositions en matière de validation de nouvelles méthodes doivent être argumentées de façon à pouvoir expliquer pourquoi il est si important d'investir dans ce sujet. Cette justification devrait être liée aux feuilles de route relatives à l'abandon progressif de l'expérimentation animale.
- 2) Le budget associé avec la validation de nouvelles méthodes doit prendre en compte toutes les dépenses, y compris le coût, souvent sous-estimé, de la main-d'œuvre.

- 3) Les groupes, comme l'ESCA, qui ont une bonne vue d'ensemble des sciences et technologies émergentes devraient jouer un rôle majeur dans le pilotage d'actions visées à financer des études de validation sur des méthodes réglementaires pertinentes.
- 4) Les organismes de financement de la recherche devraient réserver un budget substantiel pour les activités de validation à visée réglementaire.
- 5) Ces mêmes organismes devraient évaluer l'état d'avancement des méthodes soumises à leur attention en fonction de critères publiés dans la littérature

Contact : Enrico Mombelli

Point sur les activités du sous-groupe sur la perturbation thyroïdienne de l'OCDE

Les perturbateurs endocriniens (PE) représentent un problème de santé publique avec une moyenne de 157 milliards d'euros dépensés annuellement en Europe pour des frais de santé corrélés avec leur utilisation, majoritairement neuronaux et métaboliques (Bellanger et al JCEM 2015). Certaines lacunes dans l'évaluation du risque PE ont été mises en exergue[i] avec notamment un nombre de tests insuffisant pour évaluer l'un des trois critères permettant l'identification PE. Ces trois critères pour l'identification du caractère PE d'une molécule chimique[ii] sont pour rappel 1) la perturbation d'une activité endocrine, 2) la survenue d'un effet adverse 3) un lien de plausibilité entre les deux premiers critères.

Afin de pallier le manque de tests disponibles, la Commission Européenne (CE), en 2019, a financé huit projets européens, regroupés dans un cluster (Eurion), afin d'évaluer la perturbation d'une activité thyroïdienne (Athena, Screened, Ergo), métabolique (Goliath, EDC-Met, Oberon), la reproduction féminine (Freia) ou la toxicité neuro-développementale (Endpoints). Dans le même temps, le Joint Research Center (JRC) et l'organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE) ont mis en place une stratégie de développement de Lignes directrices sur des essais individuels et/ou des approches définies combinant des essais entre eux (batteries de tests ou essais séquentiels), principalement *in vitro*, avec l'idée de couvrir des axes de régulation qui sont classiquement couverts *in vivo* tels qu'énumérés ci-dessous.

Différents tests ont été sélectionnés par le JRC dans le processus de développement et validation. Cet ensemble de tests permet de couvrir théoriquement l'ensemble de l'axe thyroïdien : la régulation au niveau de l'hypothalamus (TRH (1a)), de l'hypophyse (TSH(1b)), de la glande thyroïde avec la thyroïde peroxidase TPO (2a, b, c), le symport iode sodium (NIS (2d)), de la protéine distributrice sanguine Transthyréline TTR (3 a, b), du métabolisme des hormones thyroïdiennes au niveau hépatique avec la désiodation de type 1 DIO1(4a), de la conjugaison par les enzymes de phase 2 avec la glucuronidation par les UGT glucuronyl transférases (GLUC 4b), la sulfatation avec les sulfotransférases SULTs (SULF), le transport membranaire avec le MCT8 (5a), de la liaison au récepteur nucléaire TR (6b) , et grâce à un test intégré sur eleutheroembryons de poisson-zèbre (ZETA (7a)) et le test de prolifération avec les cultures de cellules GH3 d'hypophyse de rat (T screen 8a).

Le 7 juin 2022, l'OCDE a créé un groupe d'experts sur la validation des méthodes permettant d'appréhender les perturbations sur la fonction thyroïdienne. L'activité prioritaire de ce groupe est de travailler à l'élaboration de lignes directrices pour les essais *in vitro* avec les documents de validation à l'appui. Les objectifs à court terme sont la gestion de la validation et l'examen des méthodes thyroïdiennes émanant de l'activité NETVAL de l'UE. Différentes méthodes ont été évaluées depuis juin 2022 par des groupes d'experts.

L'évaluation, par des sous-groupes d'experts des méthodes suivantes, a été complétée depuis le 7 juin 2022 : Méthodes 2a, 2c sur la TPO, méthodes 3a et 3b sur la TTR, méthode 4a sur la désiodation de type 1, 4b sur la glucuronidation, méthodes 6a sur la liaison aux récepteurs, 7a sur poisson-zèbre et 8a sur la prolifération.

Une méthode 8b DNT, sur la toxicité neurodéveloppementale (connue sensible à une perturbation de l'axe thyroïdien) avait été stoppée pour cause de cellules qui ne satisfaisaient pas les critères d'acceptabilité de transférabilité ; ceci est en cours de résolution.

L'ensemble des méthodes devrait être évalué en 2024. L'étape suivante sera d'examiner comment ces tests et d'autres, lorsqu'ils sont combinés, peuvent prédire efficacement les dangers/risques de perturbation de la thyroïde et recommander une approche intégrée pour l'évaluation du danger (Integrated Approaches to Testing and Assessment IATA), en s'appuyant sur les travaux antérieurs de l'OCDE (Thyroid scoping document 2014/2017), et d'autres nouvelles approches en discussion dans différents projets (par exemple la neurotoxicité du développement).

Enfin un objectif à plus long terme de ce groupe de travail sera d'établir une liste de produits chimiques de référence et, si nécessaire, l'étendre, sur la base des travaux « méthodes perturbations thyroïdiennes » déjà réalisés par NETVAL et l'US EPA.

Contact : Jean-Baptiste FINI, MNHN, membre du sous-groupe thyroïde.

[i] rapport Demeneix & Slama de 2019 commandé par le Parlement européen

[ii] Selon le guide ECHA EFSA de 2018 élaboré dans le contexte des réglementations phytosanitaires et biocides.

Point d'avancement sur les projets portés par la plateforme Pepper adoptés en 2023

Deux méthodes en cours de validation par la plateforme Pepper et portées par la France, respectivement avec la Suède et le Japon, qui avaient été soumises en novembre 2022, ont été inscrites au programme de travail sur les lignes directrices en avril 2023.

L'essai « RAR TA » (TransActivation- Récepteur Acide Rétinoïque) a été déposé par la France et la Suède. Il vise la détection d'activité agoniste et antagoniste sur le récepteur hRAR de l'acide rétinoïque. Cette méthode *in vitro* utilise des cellules de carcinome mammaire humain transfectées de manière stable. Elle a été développée par l'INSERM (avec l'ICM Institut Régional du Cancer de Montpellier).

La perturbation du système rétinien peut entraîner, par exemple, des effets sur la reproduction et le développement (y compris le système squelettique et nerveux), ou la cécité. Le système rétinien étant conservé dans de nombreux phyla, y compris chez les vertébrés et les invertébrés, ce test serait donc pertinent pour la santé humaine et la biodiversité.

L'essai mesure un « événement initiateur moléculaire » (selon la nomenclature du « Chemin de l'Effet Adverse »). On notera que les méthodes de transactivation sont faciles à mettre en œuvre, nécessitent des équipements disponibles dans de nombreux laboratoires et peuvent être adaptées à un débit élevé.

Les laboratoires partenaires sont TOXEM en France, Charles River Laboratory aux Pays Bas, et le BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) en Allemagne. La phase de transférabilité vers les laboratoires testeurs a été achevée et les essais circulaires en aveugle ont démarré.

L'essai « Avian *in Ovo* » a été déposé par la France et le Japon. Il vise à identifier les effets de substances chimiques sur le développement sexuel aviaire. Cette méthode est basée sur l'exposition d'œufs fécondés de Leghorn blanche (*Gallus domesticus*), ou, alternativement, d'œufs de caille japonaise (*Coturnix japonica*).

La morphologie des gonades et celle des canaux de Müller (qui normalement se différencient en fonction du sexe) sont examinées et la production d'aromatase est mesurée, tandis que le sexe génétique des embryons est caractérisé.

Cet essai *in vivo* ne relève pas de la directive européenne sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques car il porte sur des embryons non autonomes et qui ne sont pas des embryons de mammifères.

Il est porté par l'Université d'Uppsala pour la poule (*Gallus domesticus*) et par le Japan National Institute for Environmental Studies pour la caille japonaise (*Coturnix japonica*). L'INRAe en France et le laboratoire Bionos en Espagne sont les partenaires pour les essais sur la poule.

La phase de transférabilité s'est achevée et les essais circulaires vont être lancés au début de l'année 2024.

Contact : Philippe Hubert, plateforme Pepper

Approches intégrées de tests et d'évaluation (IATA)

Le [IATA* Case Study Project](#) a pour objectif le partage d'expérience sur ces approches et d'en évaluer l'applicabilité réglementaire au moyen d'études de cas. Ces études de cas sont traitées selon un cycle annuel qui comprend la soumission par les auteurs et la présentation de l'étude de cas au groupe d'experts, une période de commentaires, et la revue de la version amendée du document avant publication. Deux études de cas issues du 8^{ème} cycle (2022) ont été publiées :

[No. 375](#) Case Study on the use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for “Eye hazard identification” of “non-surfactant neat liquids”.

[No. 374](#) Case Study on the Use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for skin sensitisation of Diethanolamine: Application of a Next Generation Risk Assessment Framework.

En 2023, 4 études de cas ont été proposées pour le 9^{ème} cycle, deux portant sur la cancérogénicité, une sur l'identification des dangers pour les yeux pour les surfactants, et une pour la bioaccumulation. Ces études seront publiées en 2024.

Les leçons apprises et recommandations pour la réalisation de IATA issues de ces études de cas font l'objet d'un rapport mis à jour annuellement

[No. 385](#) Report on Considerations from Case Studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA) - Eighth Review Cycle (2022)

L'OCDE met à disposition un centre de ressources (Dashboard) pour l'élaboration ou l'évaluation d'Approches intégrées de tests et d'évaluation (IATA) ([consulter ici](#)).

* Pour en savoir plus : [Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\) - OECD](#)

Centre de ressources (Dashboard) de modèles utilisés pour l'évaluation des expositions – référencement de Modul'ERS

En 2021, le groupe de travail sur l'évaluation des expositions (WPEA) a réalisé une enquête auprès des pays membres de l'OCDE, visant à recenser les modèles utilisés pour l'évaluation des expositions dans un cadre réglementaire. Les résultats de ce recensement sont détaillés dans [un rapport finalisé en octobre 2023*](#); ils ont également été compilés sous la forme d'une base de données interactive, disponible [sur le site Internet de l'OCDE](#).



En particulier, ce recensement inclut le logiciel MODUL'ERS, développé par l'Ineris dans le cadre de ses missions d'appui auprès du ministère chargé de l'Écologie. Pour mémoire, MODUL'ERS est un outil logiciel pour la réalisation des évaluations de risque sanitaire prospectives (ERS) effectuées dans le cadre de l'analyse des effets sur la santé des Installations Classées Pour l'Environnement (ICPE), ainsi que pour la réalisation des Analyses de Risques Résiduels (ARR) dans le cadre de la gestion des sites et sols pollués.

* [No. 389](#) Report from the Survey of Exposure Assessment Models Used in a Regulatory Context

Outil de l'OCDE pour l'examen du critère de transport à longue distance et de persistance globale des Polluants Organiques Persistants (OECD POV and LRTP Screening Tool).

Ce modèle peut être utilisé pour identification des Polluants Organiques Persistants (POP) dans le contexte de la convention de Stockholm ou pour l'identification des substances persistantes, bioaccumulables et Toxiques (PBT) dans REACH. Le PNUE, en charge de la Convention de Stockholm a mandaté l'OCDE pour réviser le modèle afin de prendre en compte l'avancée des connaissances scientifiques et l'évolution des besoins. En 2022, un état des lieux des usages et besoins de révision a été réalisé et a fait l'objet du rapport suivant :

[No. 388](#) Review of the OECD POV and LRTP Screening Tool 15 years after its release.

Un groupe de travail piloté par le Canada, la Norvège et la Suisse a été formé pour débiter les travaux de mise à jour. La version révisée devrait intégrer notamment les transferts aquatiques en sus des transferts atmosphériques, ainsi que des métriques rendant compte, non seulement des flux, mais aussi de l'accumulation.

Contact pour les activités WPHA et WPEA : Sandrine Andrés, Ineris

➔ Modalités de participation aux groupes d'experts de l'OCDE

Il est important pour la coordination nationale de disposer d'informations précises sur l'avancement des travaux au sein des différents groupes d'experts afin d'anticiper les difficultés potentielles, de préparer les réunions du WNT et de pouvoir interagir le plus en amont possible avec le secrétariat lorsqu'il s'agit de projets animés ou coanimés par la France.

Afin de faciliter ce retour d'information, un support de compte rendu est proposé, accessible à l'adresse suivante (<https://www.ineris.fr/fr/formulaire-compte-rendu-groupes-experts-ocde>).

Merci par avance aux participants des différents groupes d'experts pour l'utilisation de ce document afin d'informer la coordination nationale des principaux enjeux. Il est donc demandé de compléter ce document au plus tard un mois après l'évènement.

➔ Consultations publiques en cours

- Draft new Test Guideline for the Rapid Estrogen ACTivity *In Vivo* assay (REACTIV) et rapport de validation associé, jusqu'au 11 mars 2024 pour l'envoi au secrétariat, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/section-2-effects-biotic-systems.htm>.
- Draft updated Test Guideline 437 on Bovine Corneal Opacity And Permeability Test Method For Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage And ii) Chemicals Not Requiring Classification For Eye Irritation Or Serious Eye Damage, **jusqu'au 7 mars 2024 pour l'envoi au secrétariat**, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/section4-health-effects.htm>.
- Draft updated TG 467 including DA for solids as Part III and Draft updated Supporting Document for TG 467, **jusqu'au 6 mars 2024 pour l'envoi au secrétariat**, <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/section4-health-effects.htm>.

➔ 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, 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, 03 44 55 67 19).