



ACTIVITÉS DE L'OCDE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Colloque PE, Romainville
8 juillet 2014



Division de l'environnement, hygiène et et sécurité- Objectifs du programme

- Protéger de la santé humaine et de l'environnement, rester efficace dans la gestion des produits chimiques, éviter les barrières douanières non-tarifaires, par:
 - Le développement de méthod(ologi)es d'essai harmonisées permettant l'AMD, d'évaluation et de gestion des produits chimiques
 - Des efforts facilitant l'acceptation réglementaire entre pays des approches pour la gestion des produits chimiques
 - La coopération avec des pays partenaires



Quelles ont été les priorités des pays de l'OCDE en lien avec les PE jusqu'à présent?

- Le développement de Lignes directrices permettant la détection des PE, avec l'appui de:
 - Groupe consultatif sur les tests et l'évaluation des PE (EDTA AG),
 - Groupes de gestion de la validation des méthodes d'essai (VMGs)
- S'assurer de la pertinence et de la fiabilité des méthodes d'essai par des efforts concertés de validation expérimentale
- Offrir un cadre conceptuel organisant les différents essais selon leur degré de complexité biologique et selon la pertinence des informations fournies sur le mode d'action et les effets indésirables
- Harmoniser les méthodes d'essai et autres méthodologies et approches pour l'évaluation des dangers des PE (≠ harmonisation des exigences réglementaires)



Accomplissements principaux

- Depuis 1998, développement et adoption de nombreuses **Lignes directrices** et autres outils d'aide à l'évaluation des produits chimiques pour la perturbation endocrinienne
- 2002: Accord sur le **Cadre conceptuel sur les essais et l'évaluation des PE** (révisé en 2012)
- 2009: **Atelier de travail à Copenhague** pour faire le point sur les activités en cours dans les pays et définir les priorités à venir
- 2012: Publication d'un document guide sur l'évaluation des données d'essais standardisés dans le cadre de la PE
- 2012: Revue détaillée sur les nouveaux effets et modes d'action



Cadre conceptuel PE (2012)

Level 1: Existing Data and Non-Test Information

Level 2: *In vitro* assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathways(s) (Mammalian and non mammalian methods)

Level 3: *In vivo* assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathway(s)

Level 4: *In vivo* assays providing data on adverse effects on endocrine relevant endpoints

Level 5: *In vivo* assays providing more comprehensive data on adverse effects on endocrine relevant endpoints over more extensive parts of the life cycle of the organism



Cadre conceptuel PE (2012)

Mammalian and non mammalian Toxicology		
Level 1 Existing Data and Non-Test Information	<ul style="list-style-type: none"> Physical & chemical properties, e.g., MW reactivity, volatility, biodegradability All available (eco)toxicological data from standardized or non-standardized tests. Read across, chemical categories, QSARs and other in silico predictions, and ADME model predictions 	
Level 2 In vitro assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathway(s) (Mammalian and non mammalian methods)	<ul style="list-style-type: none"> Estrogen or androgen receptor binding affinity Estrogen receptor transactivation (OECD TG 455 – OECD TG 457) Androgen or thyroid transactivation (If/when TGs are available) Steroidogenesis in vitro (OECD TG 456) MCF-7 cell proliferation assays (ER ant/agonist) Other assays as appropriate 	
	Mammalian Toxicology	Non-Mammalian Toxicology
Level 3 In vivo assays providing data about selected endocrine mechanism(s) / pathway(s) ¹	<ul style="list-style-type: none"> Uterotrophic assay (OECD TG 440) Hershberger assay (OECD TG 441) 	<ul style="list-style-type: none"> Xenopus embryo thyroid signalling assay (When/if TG is available) Amphibian metamorphosis assay (OECD TG 231) Fish Reproductive Screening Assay (OECD TG 229) Fish Screening Assay (OECD TG 230) Androgenized female stickleback screen (GD 140)



Cadre conceptuel PE (2012)

Level 4

In vivo assays providing data on adverse effects on endocrine relevant endpoints ²

- Repeated dose 28-day study (OECD TG 407)
- Repeated dose 90-day study (OECD TG 408)
- 1-generation reproduction toxicity study (OECD TG 415)
- Male pubertal assay (see GD 150, Chapter C4.3)³
- Female pubertal assay (see GD 150, Chapter C4.4)³
- Intact adult male endocrine screening assay (see GD 150, Chapter Annex 2.5)
- Prenatal developmental toxicity study (OECD TG 414)
- Chronic toxicity and carcinogenicity studies (OECD TG 451-3)
- Reproductive screening test (OECD TG 421 if enhanced)
- Combined 28-day/reproductive screening assay (OECD TG 422 if enhanced)
- Developmental neurotoxicity (OECD TG 426)
- Fish sexual development test (OECD TG 234)
- Fish Reproduction Partial Lifecycle Test (when/If TG is Available)
- Larval Amphibian Growth & Development Assay (when TG is available)
- Avian Reproduction Assay (OECD TG 206)
- Mollusc Partial Lifecycle Assays (when TG is available)⁴
- Chironomid Toxicity Test (TG 218-219)⁴
- Daphnia Reproduction Test (with male induction) (OECD TG 211)⁴
- Earthworm Reproduction Test (OECD TG 222)⁴
- Enchytraeid Reproduction Test (OECD TG 220)⁴
- Sediment Water Lumbriculus Toxicity Test Using Spiked Sediment (OECD TG 225)⁴
- Predatory mite reproduction test in soil (OECD TG 226)⁴
- Collembolan Reproduction Test in Soil (TG OECD 232)⁴



Cadre conceptuel PE (2012)

Level 5

In vivo assays providing more comprehensive data on adverse effects on endocrine relevant endpoints over more extensive parts of the life cycle of the organism ²

- Extended one-generation reproductive toxicity study (OECD TG 443)⁵
- 2-Generation reproduction toxicity study (OECD TG 416 most recent update)
- FLCTT (Fish LifeCycle Toxicity Test) (when TG is available)
- Medaka Multigeneration Test (MMGT) (when TG is available)
- Avian 2 generation reproductive toxicity assay (when TG is available)
- Mysid Life Cycle Toxicity Test (when TG is available)⁴
- Copepod Reproduction and Development Test (when TG is available)⁴
- Sediment Water Chironomid Life Cycle Toxicity Test (OECD TG 233)⁴
- Mollusc Full Lifecycle Assays (when TG is available)⁴
- Daphnia Multigeneration Assay (if TG is available)⁴



Document Guide sur l'évaluation des données d'essais standardisés (No. 150) (2012)

- **Objectif:** guider l'interprétation des données au moyen de scénarios possibles et guider l'utilisateur sur les tests qui permettent d'augmenter les preuves qu'une substance possède ou pas des propriétés de PE.
- Trois études de cas illustrent le document guide (No. 181 Série Testing and Assessment)



Scenarios	Result of ER binding assay	Existing Results		Possible conclusions	Next step which could be taken to increase evidence	Other considerations
		Mechanism (in vitro mechanistic data)*	Effects (in vivo effects of concern)**			
A	+	+	+	Interaction with ER combined with effects on AR/T/S and potential for adverse effects via multiple mechanisms.	Perform assay from upper levels e.g. UT assay (level 3) or female PP assay (level 4) or (ext)-1 or 2-gen assay (level 5).	If existing data is from level 5 then may be sufficient information to conclude evidence of concern for ED. If existing data is from level 4 assay then level 5 assay should provide definitive information for ED assessment. If existing data is from UT assay then level 4 assay will provide data on multiple modalities. Consider route of exposures for existing effects data and possible implications of kinetic differences.

Résultat d'essai

Autres informations disponibles

Conclusion possible

Autre essai proposé si nécessaire



Lacunes identifiées et questions restantes

- Pas d'essai *in vitro* standardisé pour l'axe thyroïdien
- Incertitude sur la capacité prédictive réelle des essais *in vivo* (faux positifs? Faux négatifs?) pour les axes E/A/T
- Si faux négatifs, comment peut-on compléter ou modifier les essais existants?
- D'autres axes endocriniens ne sont pas pour l'instant pris en compte
- Les aspects temporels de la PE ne sont pas bien pris en compte



Activités futures (1/2)

- Groupe consultatif sur les PE se rencontre le 16-17 octobre à l'OCDE
- Liste des priorités:
 - Mise à jour des méthodes existantes pour inclure les effets de la PE (p. ex. LD 408)
 - Meilleure prise en compte des effets pertinents à travers les différents groupes taxonomiques
 - Développement de méthodes *in vitro* pour détecter les substances actives sur l'axe thyroïdien



Activités futures (2/2)

- Liste des priorités (suite):
 - Développement d'AOP pour la neurotoxicité du développement, et pour l'axe PPAR, impliqué dans les pathologies métaboliques
 - Aspects temporels de la PE/développement de marqueurs de vieillissement prématuré des glandes/organes reproducteurs
 - Meilleure utilisation des programmes existants (e.g. Tox21) qui utilisent des approches *high-throughput*



Pour plus d'information

- Secrétariat de l'OCDE: anne.gourmelon@oecd.org
- Site public de l'OCDE:
<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm>
- Plan de travail Programme des Lignes directrices de l'OCDE (y compris méthodes PE en développement):
www.oecd.org/env/testguidelines