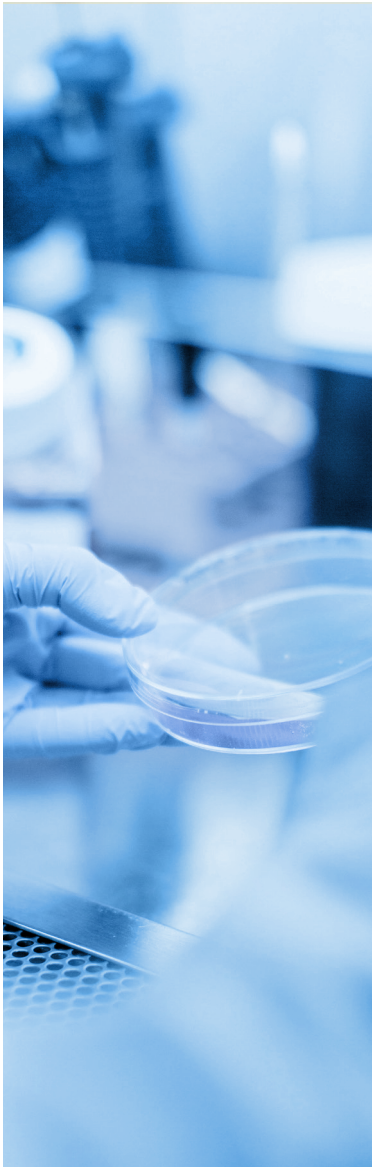
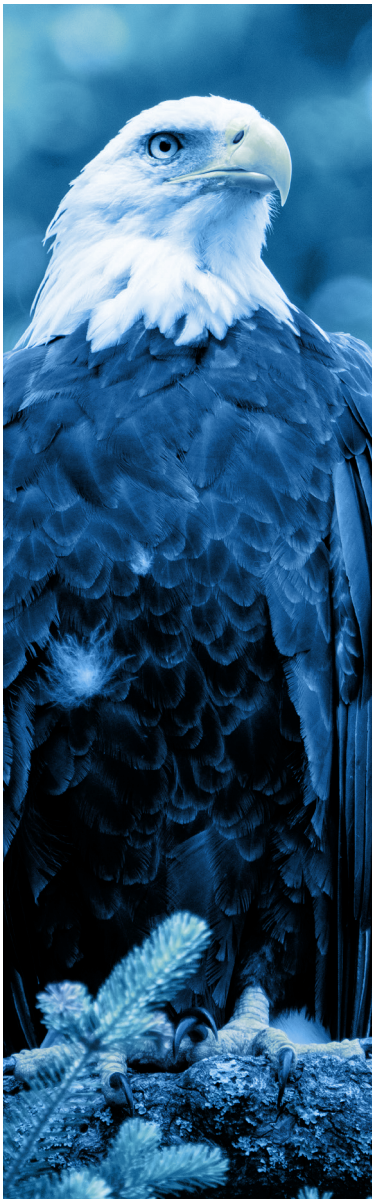
Pepper

PLATEFORME PUBLIC-PRIVÉ
POUR LA PRÉ-VALIDATION
DES MÉTHODES DE CARACTÉRISATION
DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS





« Nous savons avec certitude qu'un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'homme. »

Cette affirmation, portée par les scientifiques réunis à la conférence de Wingspread, dans le Wisconsin, en 1991, est à l'origine de la notion de perturbateur endocrinien (PE). Elle a unifié des observations sur l'homme et sur les animaux dans l'environnement, en nommant un nouveau mode d'action qui conduit à réévaluer la toxicité de certaines substances. Ainsi, en décembre 2021, suite à la prise en compte de son effet PE, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a recommandé de diviser par 100.000 la dose journalière admissible du bisphénol A (BPA), une substance très largement utilisée par de nombreux secteurs.

Les PEs, parce qu'ils interagissent avec les hormones, peuvent parfois être très actifs à faibles doses. Ils peuvent avoir des effets délétères critiques à certains stades de la vie et être inactifs à d'autres. Ils peuvent causer des dommages durables à la santé et à l'environnement. Il est donc important de les identifier et de les caractériser.

Cependant, les tests validés disponibles pour évaluer le caractère PE d'une substance et son mode d'action sont insuffisants pour étudier tous les impacts des perturbateurs endocriniens.

D'un autre côté, de nombreux laboratoires développent des méthodes de test. Quand elles ne sont pas validées, la répétabilité, la reproductibilité et la pertinence ne sont pas assurées. Les méthodes peuvent alors, à la fois, laisser croire, à tort, en l'innocuité de certaines substances et en disqualifier d'autres sans fondement.

Pepper, dont la création, fin 2019, est l'aboutissement de dix années d'efforts, et qui allie les moyens du public et du privé, a l'ambition d'apporter une solution à ce problème en pilotant et finançant la pré-validation des méthodes de caractérisation afin de doter l'Humanité de la boîte à outils PE qui lui manque cruellement.

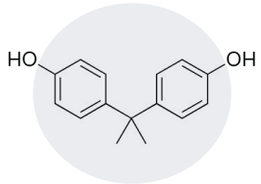
Les travaux ont commencé. L'équipe est en place. Plusieurs méthodes sont en pré-validation. En Europe, de plus en plus de laboratoires connaissent l'opportunité qui leur est offerte de valider leurs méthodes. Mais pour poursuivre, accélérer et pérenniser l'action de Pepper, nous avons besoin de votre soutien. Il nous faut lever environ 26 millions d'euros qui nous permettront, dans les 10 ans qui viennent, de pré-valider les 25 à 30 méthodes capables d'identifier, de façon fiable, les propriétés PE des substances.

Avec votre aide, nous pouvons relever ce défi !

Laurence Jacques, **Présidente de Pepper**

QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN (PE) ?

Un PE est « une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-) populations » (OMS, 2012). Il s'agit d'un produit chimique, naturel ou artificiel, qui peut bloquer, imiter ou perturber une fonction hormonale. Cette perturbation est susceptible de conduire à des maladies, des troubles ou à un mauvais état de santé. Surtout, du fait des faibles quantités d'hormones mises en jeu dans tant de fonctions vitales, l'exposition à des PEs, même à des niveaux très faibles, peut impacter fortement et parfois définitivement la santé. Les PEs peuvent avoir les mêmes effets délétères sur les espèces animales et affectent la biodiversité.

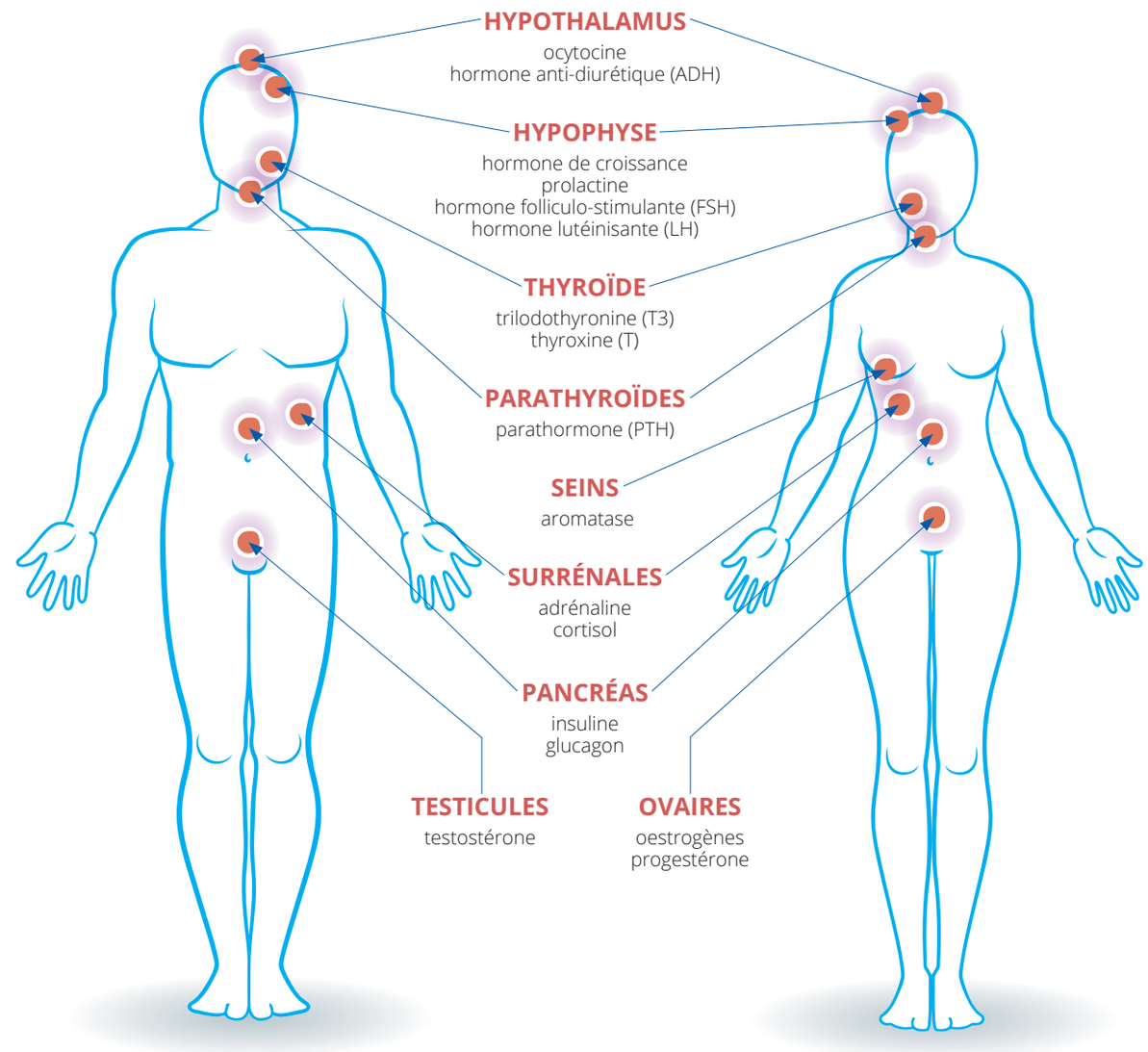


Les PEs interagissent avec le système endocrinien de messagerie chimique impliqué à chaque étape de la vie, de la conception à la vieillesse. Ce système émetteur « des signaux hormonaux » orchestre les principales fonctions essentielles : métabolisme, immunité, reproduction, cognition, etc.

> ***La notion de PE a été conceptualisée en 1991 par 21 scientifiques réunis à Wingspread*** *(Wisconsin, USA)* ***à l'initiative de Theo Colborn****. Il était alors question principalement de l'altération du développement sexuel par des produits chimiques et de l'interaction homme/vie sauvage. Depuis, la lutte s'est peu à peu intensifiée : identification d'un nombre croissant de dommages potentiels, prise en compte dans les outils de maitrise du risque et, récemment, intégration des PEs à la* ***« Stratégie de l'UE pour la durabilité dans le domaine des produits chimiques » (2020) et création par l'UE en 2022 d'une classe « PE » dans la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques (règlement « CLP »).***

La problématique des perturbateurs endocriniens

- **Nombreux organes et hormones**
- **Contrôle de nombreuses fonctions physiologiques (reproduction, développement, métabolisme, rythme cardiaque)**
- **Effets à long terme, potentiellement irréversibles**
- **Effets à faible dose**



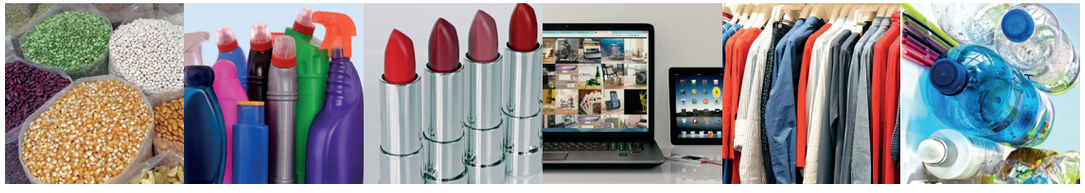
COMMENT EST-ON EXPOSÉ AUX PEs DANS LA VIE QUOTIDIENNE ?

Nous pouvons respirer, manger, boire et être en contact avec des PEs chaque jour. Ils peuvent être présents à l'intérieur de nos habitations, écoles et lieux de travail ainsi que dans des produits de consommation – vêtements, jouets, cosmétiques, appareils électroniques, meubles, produits d'entretien, automobiles, matériaux de construction, eaux de baignade ou de boisson, aliments, emballages, etc. La recherche a révélé la présence de nombreux PEs chez la plupart des personnes testées, y compris les nouveau-nés.

LE CAS DU BISPHÉNOL A, proscrit des contenants alimentaires

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse principalement utilisée dans la fabrication de résines et de plastiques. En France, près d'une soixantaine de secteurs d'activité étaient potentiellement utilisateurs de cette substance. Depuis le 1er janvier 2015, l'usage du BPA est proscrit en France dans la composition des contenants alimentaires (biberons, bouteilles, conserves, etc.). En juin 2017, l'Union européenne a classé le BPA parmi les « substances extrêmement préoccupantes » du règlement REACH, en tant que perturbateur endocrinien. REACH a également interdit son utilisation dans les tickets de caisse et papiers thermiques depuis le 2 janvier 2020 et, le 15 décembre 2021, l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) a proposé de réduire par 100.000 la dose journalière tolérable pour l'homme, dans un avis soumis à consultation. A noter que les consommateurs ont réagi souvent avec un temps d'avance, cessant par exemple d'acheter des biberons contenant du BPA avant leur interdiction.

TOUS LES SECTEURS DÉJÀ IMPACTÉS



AGIR DÈS MAINTENANT POUR ASSURER AUX GÉNÉRATIONS FUTURES UN ENVIRONNEMENT PLUS SAIN

De nombreuses études ont confirmé que les PEs peuvent avoir une large batterie d'effets sur les humains et sur la faune : diminution des facultés reproductrices, malformations sexuelles, pubertés précoces, certains cancers (sein, ovaires, prostate, testicules), retard de développement cognitif, réponse altérée au stress, obésité, diabète, etc. Pour autant, les connaissances sont très limitées sur de nombreuses substances. Les effets peuvent aussi varier en fonction de la période de la vie où se produit l'exposition. Le développement in utero, la prime enfance et la puberté sont des périodes critiques à cet égard, des expositions précoces pouvant entraîner des conséquences différées.

Un groupe d'experts a estimé en 2015 le coût des dommages liés aux PEs à 157 MILLIARDS D'EUROS par an pour l'Union européenne, sans compter les coûts environnementaux.

> *Nous devons impérativement agir dès maintenant pour réduire notre exposition et celle de nos enfants aux PEs afin d'assurer aux générations futures un environnement plus sain.*

UNE MEILLEURE IDENTIFICATION POUR PROTÉGER LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT

A la fin 2021, 15 substances et familles de substances étaient identifiées comme PEs par l'Agence Européenne des Produits Chimiques. Par ailleurs, l'Anses a identifié 906 « substances d'intérêt » vis-à-vis d'un caractère PE. Le nombre élevé de substances suspectées mais pas encore caractérisées traduit le coeur de la problématique. Il faut déterminer les mécanismes d'action, la variété des effets et le lien de causalité entre action endocrine et effet néfaste, ce qui impose de réaliser, pour chaque substance, plusieurs essais. Les méthodes disponibles sont encore peu nombreuses et celles-ci ne portent en général que sur l'un des trois aspects de l'action PE. De surcroît, celles-ci nécessitent des études lourdes et coûteuses (un essai qui fait référence pour les mammifères, la ligne directrice « OCDE 443 », peut impliquer le sacrifice de plus de 1.000 rats, deux ans de travail et un budget de 1,3 M€).

Un ensemble complet, efficace, démonstratif, avec un minimum d'essais sur l'animal, comprenant des méthodes validées pour être universellement reconnues, fait cruellement défaut.

UN MANQUE CRIANT DE MÉTHODES D'ESSAI VALIDÉES

Les insuffisances en matière de méthodes d'essai validées (c'est-à-dire dont la qualité a été prouvée et reconnue par les instances internationales), combinées aux inquiétudes liées aux PEs, génèrent une incertitude qui nuit à la société et aux acteurs économiques. Consciente de ces limites, la Commission européenne a appelé, en 2018, à « obtenir des avancées dans l'élaboration de lignes directrices internationales pour les essais » avec le développement de méthodes sans souffrance animale inutile.

Cette situation génère aussi un foisonnement d'expériences développées par des laboratoires publics et privés, mais qui ne remplissent souvent pas les critères de qualité (répétabilité, reproductibilité, pertinence de la mesure) pour tirer une conclusion fiable.

Ces problèmes génèrent autant une sous-identification des PEs que l'exclusion de certaines substances, qualifiées de PEs trop rapidement. Des progrès sont donc nécessaires. C'est pourquoi l'Union européenne a défini un **cadre d'actions et de recherches sur les perturbateurs endocriniens** et la France, notamment, a établi sa **seconde Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE).** Elle s'est attelée à la construction de catégories de danger pour une classe « Perturbateurs Endocriniens » du règlement CLP *(Classification Labelling and Packaging).*

Pepper est donc un «*accélérateur de validation*»

qui apporte ce chaînon manquant et essentiel entre chercheurs et régulateurs. Pour ce faire, le projet mutualise ressources publiques et privées afin d'optimiser l'articulation entre les travaux de recherche et les besoins exprimés par la société et l'industrie.
Au bout de la chaîne, l'OCDE élabore des lignes directrices pour les essais de produits chimiques et valide les méthodes, leur conférant une reconnaissance multilatérale par les pays membres et un caractère opposable dans les règlementations sur les substances chimiques.
Cette expertise confère à Pepper un savoir-faire unique en matière de réalisation technique et de validation d'essais sur les PEs, soutenu par un réseau international de partenaires et de laboratoires qualifiés.
Conçu par la France, le projet Pepper s'inscrit ainsi dans la logique européenne.

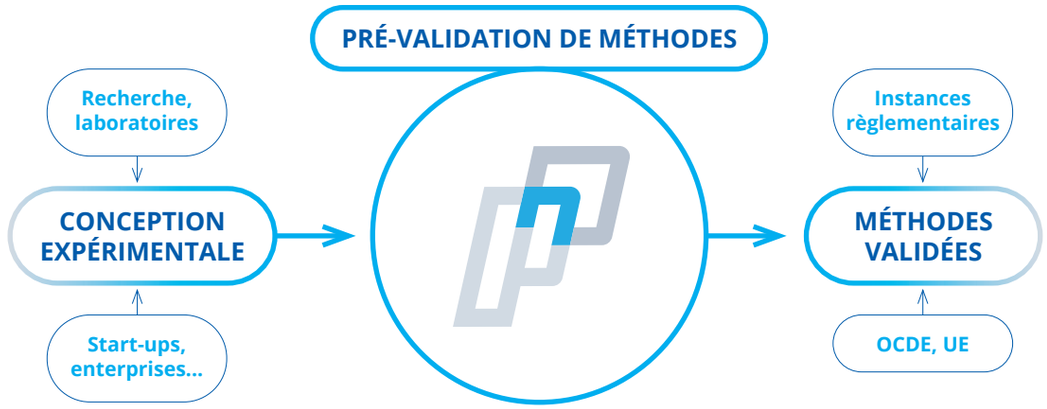
UN CADRE INNOVANT
POUR FINANCER LA PRE-VALIDATION

Le projet international Pepper répond à ce quadruple constat : longues listes de substances à évaluer ; manque criant de méthodes d'essai validées ; travaux en laboratoire coûteux et longs pour valider la robustesse des méthodes d'essai ; inexistence de ressources financières dédiées aux niveaux européen et nationaux. Lancé le 2 décembre 2019, Pepper offre un cadre innovant pour financer la pré-validation, cette étape de fiabilisation des méthodes de laboratoire indispensable pour que les organismes internationaux puissent les inscrire dans un cadre règlementaire. Le travail consiste à identifier des nouvelles méthodes et à les faire vérifier par des laboratoires « naïfs » afin d'étoffer la boîte à outils indispensable à la détection des PEs.

Dans ce contexte, Pepper gère et finance les trois activités suivantes :

- **identifier et documenter des méthodes d'essais pour l'identification des PEs ;**
- **organiser des essais inter-laboratoires (reproductibilité des résultats, etc.) ;**
- **proposer les méthodes pré-validées avec succès et aux instances internationales.**

Pepper le chaînon manquant



PEPPER FOURNIT CE CHAÎNON MANQUANT ET ESSENTIEL ENTRE CHERCHEURS ET INSTANCES RÈGLEMENTAIRES

Pepper UN ACCÉLÉRATEUR DE VALIDATION DES MÉTHODES D'ESSAI

La gouvernance de Pepper (association loi de 1901) s'appuie sur plusieurs comités qui assurent l'efficacité, la déontologie et la transparence : conseil scientifique, comité de déontologie et comité sur l'opportunité, dont le rôle est de prioriser les méthodes susceptibles d'entrer en phase de pré-validation. Ainsi, le choix des méthodes est effectué par un comité qui implique associations environnementales, acteurs de la santé, de la biodiversité, industriels et représentants des décideurs publics.Ce comité comprend des organisations françaises, européennes et internationales. Il rassemble des chercheurs issus du monde académique et du secteur industriel.

L'équipe Pepper coordonne le travail du projet, ceci grâce à un large réseau de partenaires (dont certains font partie du comité sur l'opportunité et du conseil scientifique).
Au total, plus de 70 experts contribuent ainsi aux travaux.
Le budget annuel de Pepper (fonctionnement, essais en laboratoire, veille scientifique, etc.) est actuellement de l'ordre de 3 millions € (moitié public, moitié privé).

PREMIERS RÉSULTATS

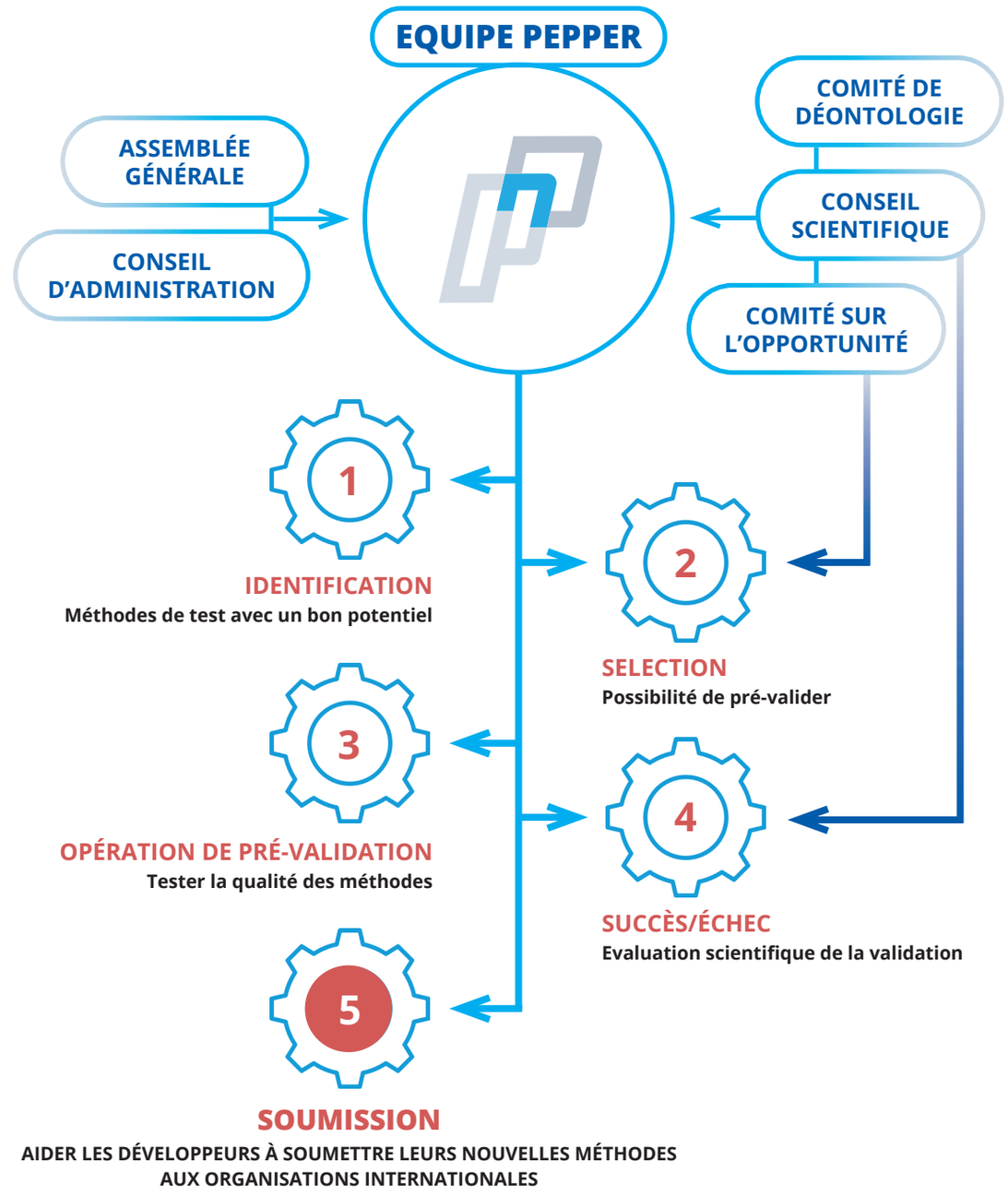
EN 2020, suite à un appel d'offres, 17 méthodes ont été identifiées et soumises au comité sur l'opportunité de Pepper, dont trois d'entre elles ont été retenues le 11 septembre 2020 pour entrer dans la phase de pré-validation. Ces trois méthodes visent respectivement à évaluer l'effet de substances sur :

- la fonction placentaire des femmes enceintes en utilisant des cellules humaines ;
- la synthèse des hormones, grâce aux effets constatés sur des cellules surrénaliennes humaines ;
- l'activation du récepteur des glucocorticoïdes grâce à l'utilisation de cellules cancéreuses humaines (adénocarcinome du col de l'utérus).

EN OCTOBRE 2021, trois nouvelles méthodes ont été sélectionnées visant à évaluer les effets de substances sur :

- le système rétinoïque (impliqué dans de multiples fonctions comme la reproduction et le développement, la vue etc.), par la mesure de la transactivation du récepteur de l'acide rétinoïque sur des cellules humaines ;
- le développement sexuel aviaire par exposition dans l'œuf de poule ;
- la fonction cognitive par la mesure de la prolifération de cellules neuroprogénitrices humaines.

Les parties prenantes, actrices de la gouvernance de Pepper



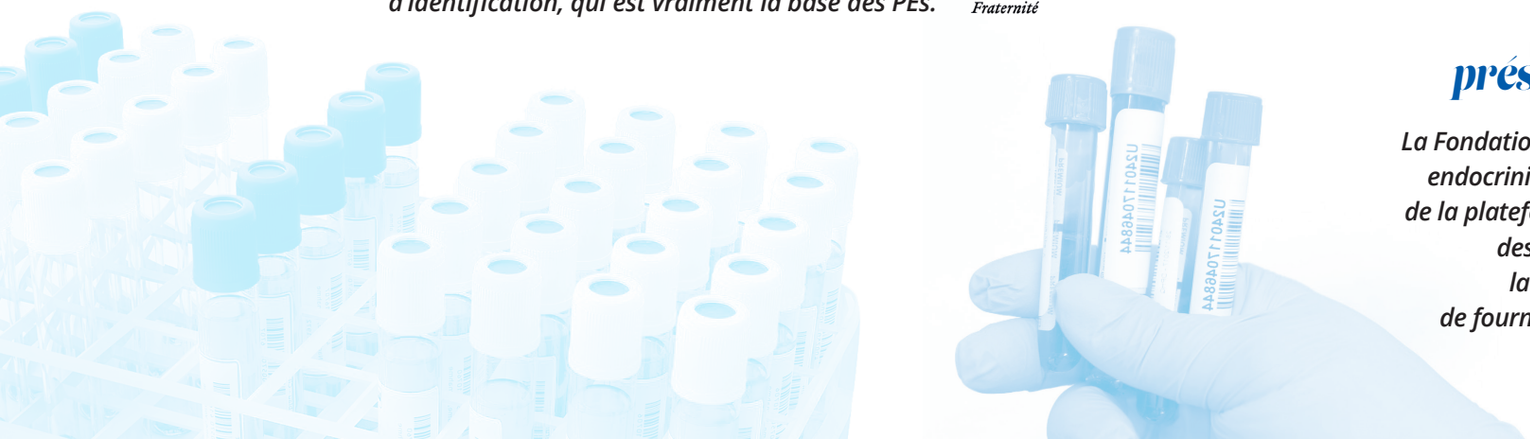
TÉMOIGNAGES

La plupart des secteurs industriels sont concernés par la problématique des PEs. Souhaitant affirmer leur responsabilité sociale, participer à l'effort de recherche global et protéger les consommateurs, plusieurs dizaines de partenaires *(entreprises, laboratoires, organisations internationales et ONG)* ont rejoint Pepper. Ils contribuent ainsi, via leur savoir-faire et la connaissance du contexte qui leur est propre, à apporter des solutions à la problématique des PEs.

Barbara Pompili,
ministre de la transition écologique et solidaire

Pour identifier les PEs et les exclure rapidement du marché, il nous faut des tests et des méthodes validés au niveau international, ces tests doivent être développés pour mieux caractériser les effets néfastes des PEs sur les écosystèmes, sur la santé humaine, en identifiant les modes d'actions de ces substances. A ce titre, je soutiens le développement de la plateforme public-privé Pepper, d'initiative française et qui a déjà quelques partenaires européens et j'invite d'ailleurs les acteurs européens, aussi bien les autorités publiques que les industriels européens, à rejoindre cette plateforme, en vue d'accélérer le déploiement de méthodes d'identification, qui est vraiment la base des PEs.

GOUVERNEMENT
Liberté
Égalité
Fraternité



Bob Diderich,
chef de division à l'OCDE

L'OCDE travaille depuis des années sur ces sujets, et s'associe aux constatations faites par plusieurs acteurs que les besoins de méthodes d'essai, à développer, et en ce qui nous concerne, à valider, est toujours réel. Nous considérons que la plateforme [Pepper] est un outil complémentaire au travail de l'OCDE, qui permettra à l'Organisation d'être plus rapide et efficace dans son action sur les lignes directrices. Nous saluons donc à nouveau cette initiative qui accélèrera la recherche et le développement de telles méthodes.

OCDE
DES POLITIQUES MEILLEURES
POUR UNE VIE MEILLEURE

Bernard Bigot,
président de la Fondation de la Maison de la Chimie

La Fondation de la Maison de la Chimie, compte tenu de l'importance du sujet des perturbateurs endocriniens en termes de santé publique, a souhaité soutenir financièrement le lancement de la plateforme Pepper. Celle-ci, en mettant au point de nouvelles méthodes de caractérisation des substances qui font aujourd'hui défaut, permettra à la fois d'améliorer la protection des consommateurs et de fournir aux entreprises un cadre de travail mieux sécurisé.

Fondation de la Maison de la Chimie

COMMENT PARTICIPER ?

Pour pérenniser et renforcer ses moyens afin d'accroître l'impact et le nombre de méthodes d'essai validées, Pepper vise à mobiliser en particulier de nouveaux membres fondateurs et bienfaiteurs au niveau européen et mondial.

Vous pouvez soutenir PEPPER pour accélérer le développement et la pré-validation de tests sur les PEs et contribuer au bien commun.

CONTRIBUTIONS PERSONNES MORALES *(institutions et entreprises)*

MONTANT DE LA CONTRIBUTION	ENGAGEMENT	OBJECTIF	COMMUNICATION	STATUT DE MEMBRE
500 000 €/an	Sur 3 ans	Financement de la pré-validation de 3 tests complets	Associé à la communication institutionnelle de Pepper	Fondateur platine
500 000 €/an	Ponctuel	Financement de la pré-évalidation d'un test complet	Associé à la communication institutionnelle de Pepper	Mécène
151 000 €/an	Sur 3 ans	Contribution aux travaux de Pepper sur 3 ans	Associé à la communication institutionnelle de Pepper	Fondateur or
31 000 €/an	Sur 3 ans	Soutien aux travaux de Pepper sur 3 ans	Associé à la communication institutionnelle de Pepper	Bienfaiteur
1000 €/an	Annuel	Soutien aux travaux de Pepper sur 1 an		Ordinaire

D'autres types de contributions sont possibles : nous consulter en cas de question

CONTRIBUTIONS PERSONNES PHYSIQUES

MONTANT DE LA CONTRIBUTION	ENGAGEMENT	OBJECTIF	COMMUNICATION	STATUT DE MEMBRE
100 €/an	Annuel	Soutien aux travaux de Pepper sur 1 an		Individuel

MERCI À NOS MEMBRES FONDATEURS

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE

Fondation de la Maison de la Chimie

FRANCE CHIMIE — CRÉER RÉVÉLER PARTAGER

FEBEA — FÉDÉRATION DES ENTREPRISES DE LA BEAUTÉ

MERCI À NOS MEMBRES BIENFAITEURS

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE L'INSERTION
Liberté Égalité Fraternité

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION
Liberté Égalité Fraternité

BAYER

LVMH / RECHERCHE
Parfums & Cosmétiques

Afise — *Fédérer & promouvoir*

BASF — We create chemistry

ÉQUIPE PEPPER

De gauche à droite

Directeur
Philippe HUBERT

Gestion, Relations publiques
LOUISETTE KAISERMANN

Toxicologue senior
Elise GRIGNARD

Ecotoxicologue
Andrea RIVERO ARZE

CONTACT

22 rue Charcot - 75013 Paris Tél : **+ 33-1 83 81 90 13**
Courriel : **philippe.hubert@ed-pepper.eu**
Site web : **ed-pepper.eu**
Twitter : **@PepperPlatform**
Linkedin : **linkedin.com/company/PlateFormePepper/**

PLATEFORME PUBLIC-PRIVÉ
POUR LA PRÉ-VALIDATION
DES MÉTHODES DE CARACTÉRISATION
DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Pepper