

Paris, 21 novembre 2022

Communiqué de presse

Le projet Pepper lance la pré-validation de trois nouvelles méthodes d'essai pour identifier les perturbateurs endocriniens

Trois nouvelles méthodes ciblant les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et l'environnement ont été sélectionnées par le Comité sur l'Opportunité du projet Pepper pour pré-validation. Elles portent sur des aspects biologiques pour lesquels nous manquons de méthodes validées : l'une cible le syndrome métabolique et la stéatose hépatique, l'autre le devenir dans l'organisme des hormones thyroïdiennes, la troisième, l'effet sur un récepteur, celui des minéralocorticoïdes, dont la perturbation peut entraîner problèmes de tension artérielle ou œdèmes. Pour Philippe Hubert, directeur de Pepper, « ces trois nouvelles méthodes présentent une avancée importante majeure pour l'identification des perturbateurs endocriniens dans le contexte des réglementations internationales, qui existent et se développent dans ce domaine. »

#perturbateursendocriniens #laboratoires #santé #méthodes #recherche #prévalidation #plateformePepper

De nombreuses études ont confirmé que les perturbateurs endocriniens (PEs) peuvent causer des dommages durables à la santé et à l'environnement : diminution des facultés reproductrices, malformations sexuelles, pubertés précoces, certains cancers, retard de développement cognitif, réponse altérée au stress, obésité, diabète, métamorphoses et mues de certaines espèces etc. Pour autant, les connaissances sur de nombreux mécanismes sont trop limitées pour identifier les substances. Cette situation génère une incertitude qui nuit à la santé humaine, à l'environnement, aux acteurs économiques et à ceux qui réglementent.

Bien qu'il existe des méthodes validées, les domaines non couverts sont nombreux. Dans ces domaines, bien que de nombreuses méthodes d'essai aient été développées par des laboratoires publics et privés, celles-ci ne remplissent souvent pas les critères de fiabilité (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 substances dangereuses trop rapidement.



Les trois méthodes dont la pré-validation vient d'être lancée proviennent de trois laboratoires européens et ont été soumises à Pepper en réponse à l'appel publié en juin 2022 (voir annexe technique).

La plateforme **Pepper** offre une structure européenne innovante pour financer la pré-validation de méthodes d'identification de potentiels PEs et assurer leur robustesse scientifique, une étape de fiabilisation indispensable pour que les organismes internationaux puissent les inscrire dans un cadre réglementaire. Il s'agit en particulier d'identifier des nouvelles méthodes et de s'assurer qu'elles sont transférables à des laboratoires qui n'en ont pas l'expérience sur ces dernières et qui en testent ensuite la robustesse et fiabilité sur des substances anonymisées.

Pour de plus amples **informations** sur Pepper : <https://ed-pepper.eu>

Contact : Philippe Hubert, philippe.hubert@ed-pepper.eu, + 33-6-13 28 33 51



Annexe technique

1. Test *in vitro* mesurant l'accumulation de triglycérides hépatiques (développé par l'Institut fédéral allemand pour l'évaluation des risques (BfR))

La stéatose hépatique est une accumulation de graisse dans le foie qui peut entraîner une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et, dans les cas les plus graves, une fibrose du foie pouvant induire des dommages importants au foie. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est considérée comme le trouble hépatique le plus courant, affectant environ 25 % de la population mondiale. Actuellement, le rôle essentiel des polluants environnementaux dans le développement de la NAFLD est reconnu, et particulièrement celui des PE qui ont une influence notable sur cette maladie (Cano et al., 2021).

Le test *in vitro* sur l'accumulation de triglycérides hépatiques mesure l'accumulation de triglycérides dans les cellules hépatiques humaines. Cette méthode de test *in vitro* détermine quantitativement l'accumulation intracellulaire de triglycérides dans les cellules HepaRG (hépatocarcinome humain). Actuellement, la lignée HepaRG est la plus connue pour étudier les hépatocytes humains. Cette accumulation est mesurée à l'aide d'un colorant fluorescent.

2. Activité désiodinase 1 (DIO1) basée sur la réaction de Sandell-Kolthoff (SK) (développée par BASF et le BfR en Allemagne)

Les hormones thyroïdiennes (HT) sont des régulateurs importants de la croissance, du développement et de l'homéostasie de tous les vertébrés. La désiodation (retrait d'un atome d'iode dans une molécule) des hormones thyroïdiennes par la désiodinase (DIO1) joue un rôle fondamental dans la régulation de la concentration des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques ainsi que dans la concentration plasmatique. Il existe de nombreux contaminants environnementaux connus pour perturber l'action des HT, mais leurs mécanismes ne sont que partiellement compris, ce qui conduit à un manque de méthodes existantes pour détecter ces produits chimiques. Cependant, il a été prouvé que plusieurs substances peuvent perturber l'activité de la désiodinase 1 et, par conséquent, altérer la fonction thyroïdienne (Schmutzler et al., 2007). La perturbation de la DIO1 est liée à des effets néfastes sur le développement neurologique chez les mammifères, la perturbation de la métamorphose des amphibiens ou la réduction de l'inflation de la vessie natatoire chez les poissons. L'activité désiodinase est mesurée par une réaction colorimétrique sur du matériau cellulaire.

3. Test de transactivation du récepteur des minéralocorticoïdes (MR-TA) (développé par l'IRCM – INSERM U 1194)

Les récepteurs des minéralocorticoïdes (MR) médient les actions des minéralocorticoïdes, une classe de corticostéroïdes impliqués dans de nombreux processus physiologiques. Les PE interfèrent avec l'activité MR en perturbant la liaison ligand/récepteur nucléaire, ainsi que l'expression et la translocation des MR (Zhang et al., 2019).



Le **MR-TA** mesure l'activation/l'inhibition du récepteur des minéralocorticoïdes humain par l'intermédiaire d'un gène rapporteur de la luciférase. Il utilise des cellules humaines (U2OS), une lignée stable qui permet une mesure spécifique et sensible des activités des ligands de ce récepteur et constitue un outil de criblage cellulaire à haut débit pour identifier et caractériser ces ligands.