



# NAM, LES OUTILS DÉVELOPPÉS AU SEIN DE L'OCDE ET ORIENTATIONS FUTURES

Nathalie Delrue, OCDE

Séminaire FRANCOPA– 22 novembre 2022

*Des nouvelles approches méthodologiques (NAM) pour les tests de toxicité réglementaires : actualités et perspectives*



# Programme de sécurité chimique de l'OCDE

01

Soutenir les efforts des pays membres pour protéger la santé humaine et l'environnement contre les produits chimiques dangereux

02

Rendre les politiques de gestion des produits chimiques plus efficaces, afin d'économiser des ressources pour les gouvernements et l'industrie

03

Outils et instruments harmonisés pour aider les pays membres à mettre en œuvre des politiques nationales de sécurité chimique. Ex. Lignes directrices pour les essais (TG) ou documents d'orientation de l'OCDE

Informations  
mécanistiques  
& prise de  
décision



# Appui de l'OCDE aux nouvelles approches méthodologiques (NAMs)

---

Lorsque leur pertinence peut être démontrée (i.e. aussi bonnes ou meilleures que les approches existantes)

## Quelles approches définit-on comme “nouvelles” ?

- “nouvelles approches méthodologiques” intègrent **tout ce qui n’est pas “ancienne approche”**
  - Méthodes *in chemico*, *in vitro*, *in vivo*
  - Approches intégrées de test et d'évaluation (IATA)
  - Utilisation de l'apprentissage automatique/ Intelligence artificielle (IA)
- Pas toujours des méthodes “non-animales”, mais respectant les 3Rs
  - Prise de décision plus rapide en matière de sécurité
  - Nécessitant moins de ressources
    - Par ex. moins chères, moins de temps pour les tests/analyses, moins/pas d'animaux utilisés



## Appui de l'OCDE aux nouvelles approches méthodologiques (NAMs)

---

Lorsque leur pertinence peut être démontrée (i.e. aussi bonnes ou meilleures que les approches existantes)

### **Que définit-on comme «aussi bon ou meilleur »?**

- Les résultats doivent être **reproductibles**
- Le système de test doit être **pertinent**
- **L'approche doit être « adaptée à l'objectif »** (fit for purpose)



## Les NAMs à l'OCDE

---

### ① Pour les méthodes susceptibles d'être standardisées:

- Méthodes ex vivo/in vitro/in chemico/in silico
- Combinaison des méthodes ci-dessus
  - Approches définies

### → Il est possible d'élaborer des lignes directrices d'essai pour les NAMs

- Les NAM doivent également être validées pour que les données générées soient couvertes par MAD
- Il peut y avoir des étapes intermédiaires vers la standardisation en TGs
  - par exemple, études de cas, harmonisation des modèles de reporting.
    - Chaque étape compte



## Les NAMs à l'OCDE

---

② Pour les NAMs qui ne sont pas destinées (ou pas encore) à la standardisation :

- **Formats de rapport standardisés**: Élément clé du partage des données
- **Cadres** élaborés pour guider l'utilisation et l'application appropriées dans divers domaines de l'évaluation des dangers
- L'adoption de nouvelles méthodes pour les décisions réglementaires est facilitée par l'harmonisation des informations communiquées - Permet aux régulateurs de :
  - de se familiariser avec les éléments de la méthode
  - d'évaluer rapidement l'adéquation des informations
  - partager facilement les informations
  - de relier facilement les informations aux bases de données chimiques existantes



# Cadres et formats de reporting standardisés

---

- IATAs
  - Modèle général
  - Modèle pour le Read across
- Approches définies
  - à utiliser en IATA ou méthode seule
- AOPs
- QSARs
  - QSAR Model Reporting Formats
  - QSAR Prediction Reporting Formats
    - Élargissement pour être généralisable aux modèles in silico
- Omics
  - Transcriptomics Reporting Framework
  - Metabolomics Reporting Framework
- Templates Harmonisés de l'OCDE (OHTs) pour les données de sécurité chimique
  - ~130 formats de rapport standardisés pour les informations utilisées dans l'évaluation des risques
    - TGs ou non TGs
- ❖ Divers documents d'orientation pour aider à l'utilisation de ces formats
- ❖ Formations et tutoriels



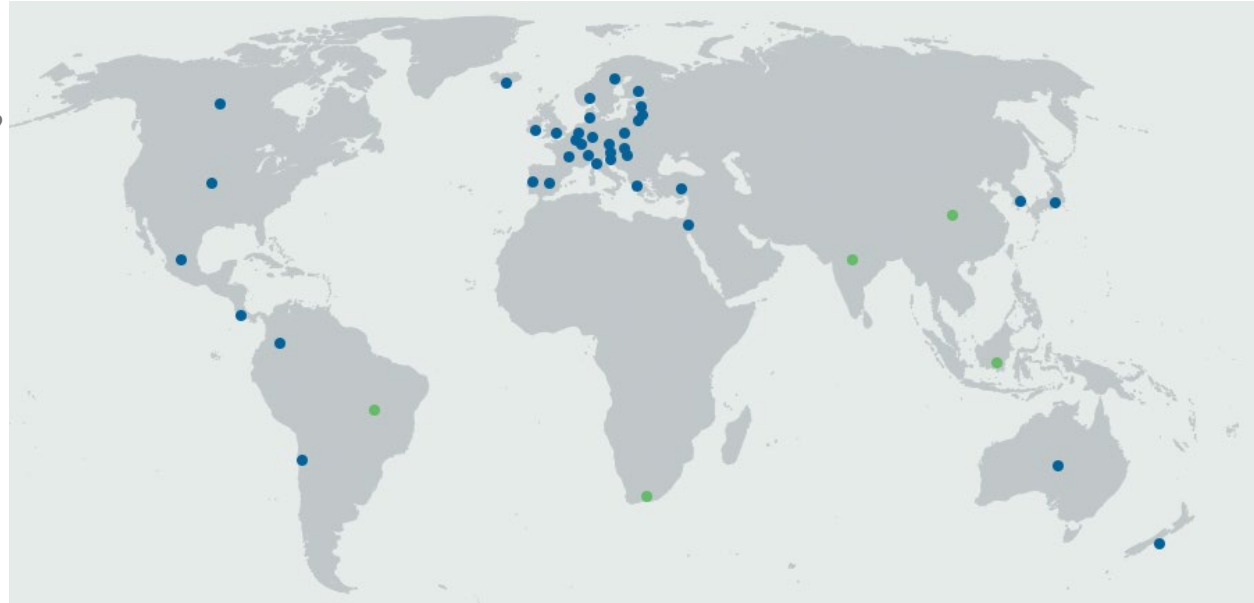
# L'OCDE et l'acceptation mutuelle des données

**OCDE : 38 pays membres**

**Pays adhérents à la MAD :** Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Inde, Malaisie, Singapour, Thaïlande.

(pays partenaires)

**Pays candidats à l'adhésion en 2022 :** Argentine, Brésil, Bulgarie, Croatie, Pérou, Roumanie.



<b>Test Guideline</b>	+	<b>GLP</b>	=	<b>MAD</b>
Internationally harmonised <u>methods</u> for evaluating chemical safety		<u>Principles</u> and <u>conditions</u> under which laboratory studies are conducted, reported and recorded		Studies conducted using OECD TG and according to GLP fall under the <u>Mutual Acceptance of Data</u>

MAD is a legal agreement among all member and partner countries that share a common data requirement to accept the data generated by other member countries

MAD permet d'économiser  
- 309 millions d'euros/an  
- 10 000 animaux





## Le plan de travail du programme Lignes directrices (TGP) : des projets...

---

- **Les projets sont menés par les pays membres (WNT)**
  - Un ou plusieurs membres peuvent diriger un projet
  - Contribution sur une **base volontaire**
  - Projets basés sur un **besoin réglementaire**
  - Modèle (SPSF) de proposition de projet pour renseigner sur :
    - La raison de la proposition, le produit/le résultat attendu.
    - Besoin réglementaire
    - Ressources impliquées, délais, besoin d'un groupe d'experts
    - Considérations relatives au bien-être animal
    - Droits de propriété intellectuelle sur les méthodes proposées



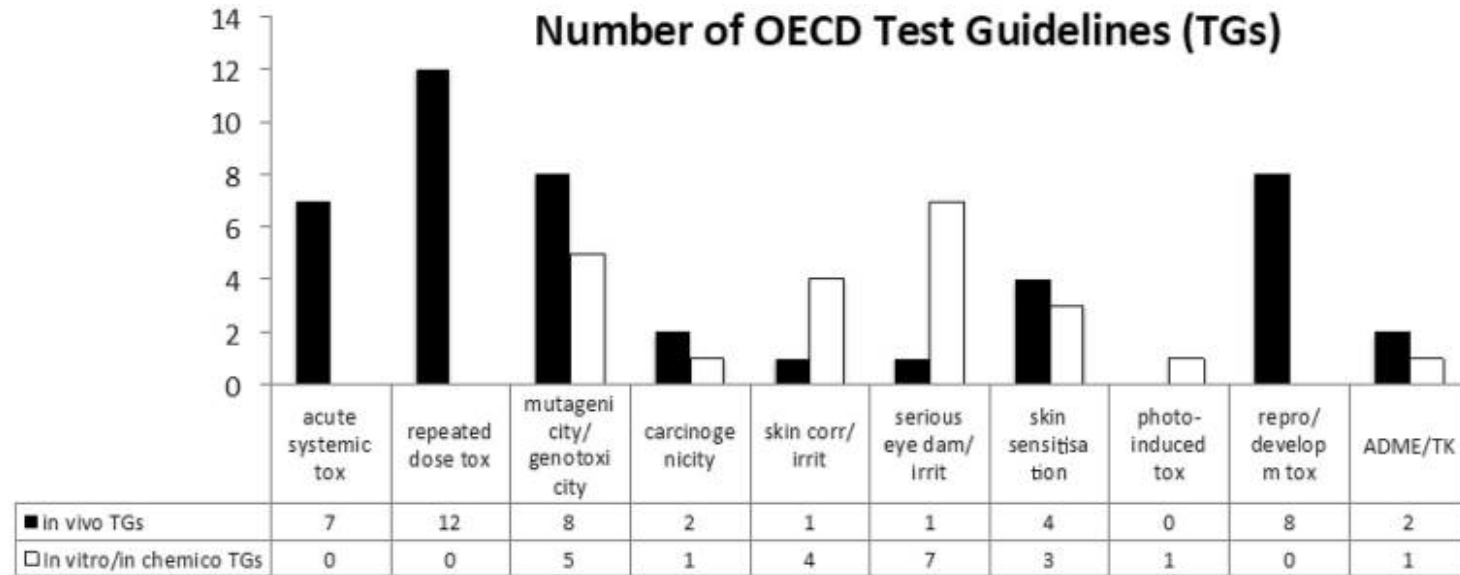
## ...aux Lignes directrices adoptées et publiées

~150 Lignes directrices de l'OCDE  
dans 4 principaux domaines

- Propriétés Phys/Chem
- Effets sur les systèmes biologiques (ecotoxicologie)
- Devenir et comportement dans l'environnement
- Effets sur la santé (santé humaine)

**~35 TG comportent des approches non-animales**

→ TGs irritation/corrosion de la peau, irritation des yeux, sensibilisation cutanée, génotoxicité, perturbation endocrinienne, toxicité aiguë pour les poissons



From Pistollato et al., 2021 – TGs santé humaine



## Innovations dans les méthodes standardisées

---

- Exemples de systèmes de test novateurs dans les TGs, les potentielles futures TGs et les divers Documents d'orientation :
  - Essais organotypiques (œil)
  - Tissus reconstruits (épiderme, cornée)
  - Lignées cellulaires humaines ou animales avec des récepteurs spécifiques
  - Cellules souches pluripotentes induites
  - Organoïdes (neurosphères)
  - Eleuthéroembryon 0-5 jours (têtards, poisson zèbre)
  - Combinaison de ce qui précède avec des données de haute technologie (par exemple, analyse de la transcription des gènes) et d'autres éléments de calcul (algorithme d'apprentissage automatique, QSAR, ...).



## Développer la confiance dans les modèles

- Forte collaboration entre l'**OCDE** et les **centres de validation** en Europe, aux États-Unis, au Japon, en Corée



- Établir et/ou examiner la validité scientifique des méthodes d'essai proposées pour le développement de TGs
- Coordonner les travaux dans plusieurs laboratoires



# Développer la confiance dans les modèles

## PROJECT TITLE

LCMS/MS based steroidogenesis profiling-enhancement of TG 456

SUBMITTED BY (Country / European Commission / Secretariat)

FRANCE



## PROJECT TITLE

Stably transfected human glucocorticoid receptor hGR transcriptional activation assay for detection of agonistic and antagonist activity of chemicals towards hGR

SUBMITTED BY (Country / European Commission / Secretariat)

FRANCE / CANADA



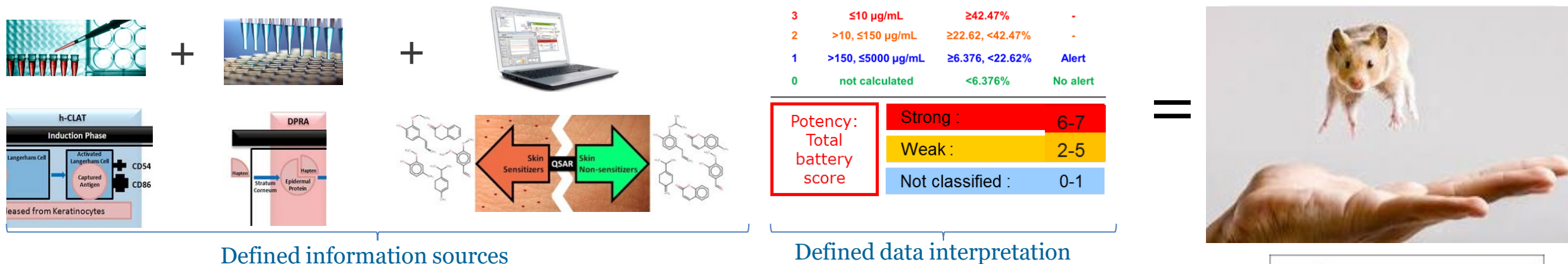
Development of a Test Guideline based on the hPlacentox method for endocrine disruptors effect assessment on human placental model

SUBMITTED BY (Country / European Commission / Secretariat)

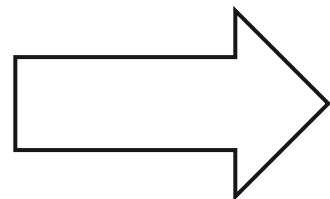
FRANCE



# Exemple: Approches définies pour la sensibilisation cutanée



Méthodes A + B + C



Prédire la souris!

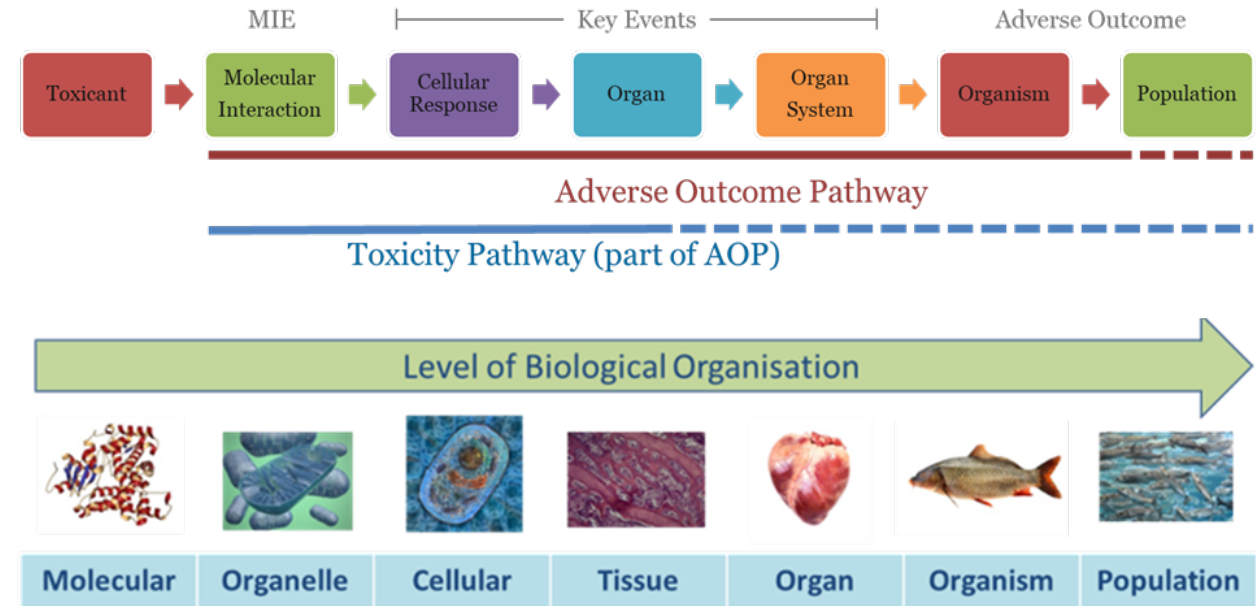
[OECD iLibrary | Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation](#)





# Compréhension des mécanismes et AOPs

- NAMs définies par les AOPs:
  - bonne compréhension des mécanismes et des événements clés
  - établissement de liens plausibles entre les réponses mécanistiques et apicales en utilisant les données d'essai et les connaissances biologiques existantes
  - les approches prédisent un/des résultats apicaux(s)
- NAMs non définies par les AOPs: compréhension physiologique – systèmes de test qui imitent la biologie

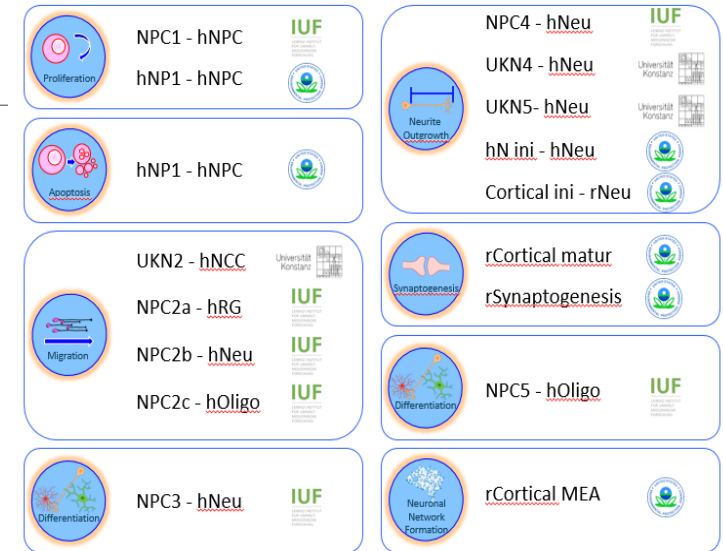


Pas la seule option mais  
preuve de concept

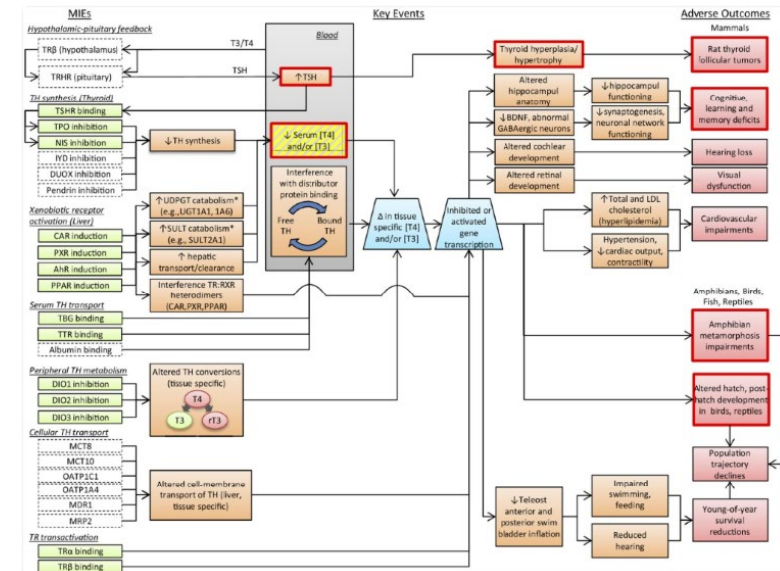


# Exemples de projets OCDE visant à développer des batteries de méthodes *in vitro* et IATA

- Neurotoxicité développementale: Document d'orientation
- Cancérogènes non génotoxiques: Approche intégrée pour les tests et l'évaluation (IATA)
- Perturbation thyroïdienne
- Immunotoxicité



h-human; r-rat; NPC-neural progenitor cell; NCC-neural crest cell; RG-radial glia; Neu-neuron; Oligo-oligodendrocyte; ini-initiation; matur-maturation; MFA-microelectrode array  
Crofton & Mundy 2021, Table 2.3



Perturbation thyroïdienne

Noyes et al, 2019





# Initiatives internationales pour les NAMs

A non-animal technologies roadmap for the UK  
Advancing predictive biology

## EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT



APPROVED: 2 May 2022

doi:10.2903/sp.efsa.2022.EN-7341

### Development of a Roadmap for Action on New Approach Methodologies in Risk Assessment

Sylvia E. Escher<sup>1</sup>, Falko Partosch<sup>1</sup>, Sebastian Konzok<sup>1</sup>, Paul Jennings<sup>2</sup>, Mirjam Luijten<sup>3</sup>, Anne Kienhuis<sup>3</sup>, Victoria de Leeuw<sup>3</sup>, Rosmarie Reuss<sup>4</sup>, Katrina-Magdalena Lindemann<sup>4</sup>, Susanne Hougaard Bennekou<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Fraunhofer ITEM, <sup>2</sup> Vrije Universiteit Amsterdam, <sup>3</sup> National Institute for Public Health and the Environment, <sup>4</sup> Eura AG, <sup>5</sup> The National Food Institute Denmark

A Strategic Roadmap for Establishing  
New Approaches to Evaluate the Safety  
of Chemicals and Medical Products  
in the United States



January 2018



EPA 600/X-21/209 | December 2021 | www.epa.gov/research

## New Approach Methods Work Plan

U.S. Environmental Protection Agency  
Office of Research and Development  
Office of Chemical Safety and Pollution Prevention

December 2021



## New Approach Methodologies in Regulatory Science

Proceedings of a scientific workshop

Helsinki, 19–20 April 2016

## 동물대체시험법 활성화 실행계획 토론회

“ 잠시 후 14시부터 '동물대체시험법 활성화  
실행계획 토론회' 가 시작됩니다.  
많은 시청 부탁드립니다 ”





## Comment l'utilisation des NAMs change les paradigmes de test

---

- Les réglementations varient en terme de:
    - Exigences réglementaires spécifiques en matière de données
    - Flexibilité pour répondre aux exigences
    - Mandats nationaux explicites pour l'utilisation des NAMs
- **Création de divergences potentielles entre pays et autorités réglementaires**
- Variété de feuilles de route pour les NAMs
  - Acceptation des NAM n'est pas harmonisée
  - Menace potentielle pour MAD



# Programme d'évaluation des dangers de l'OCDE (WPCHA): Des approches novatrices

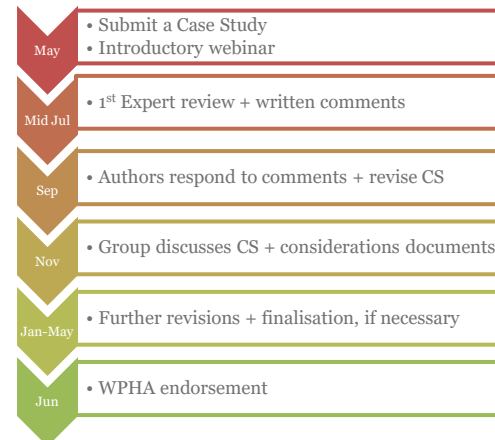
---

- Forum pour discuter :
  - utilisation des NAMs dans un contexte réglementaire + identification des aspects qui peuvent être harmonisés
  - manière de **renforcer la confiance dans les NAMs**
- Projets sur :
  - **Études de cas IATA**
  - Regroupement chimique
  - QSAR Toolbox + autres outils électroniques
  - Approches omiques
  - Divers documents d'orientation spécifiques à un sujet
- **Non soumis à MAD**
  - donc des approches flexibles et innovantes, dont certaines pourraient devenir des TGs



# Projet OCDE d'études de cas visant le développement d'IATAs

- Accroître l'expérience de l'utilisation de l'IATA en élaborant des études de cas fournissant des exemples adaptés à une utilisation réglementaire
  - Échanger des informations sur
    - Les approches scientifiques
    - L'application dans un contexte réglementaire spécifique
    - Établir des pratiques communes/meilleures
  - Créer une compréhension commune de l'utilisation de nouvelles méthodologies
    - Examiner/réviser/publier des études de cas
    - Génération de documents d'orientation sur l'utilisation des IATAs
  - Fournir une voie possible vers
    - L'utilisation des NAMs dans les TG
    - TG sur approches définies
    - Stratégies d'essai
    - Batteries de tests



Les résultats ne sont pas couverts par l'acceptation mutuelle des données



# Bilan des différentes nouvelles approches et des outils développés et discutés à l'OCDE

---

- Diverses **méthodes de test et non-test** :
  - Méthodes in vitro (simples ou en combinaisons), in silico, in vivo
  - Regroupement de substances et méthode des références croisées
  - Documents d'orientation
  - (Q)SARs: Boîte à outils de l'OCDE
- **Cadres** élaborés pour guider l'utilisation et l'application appropriées dans divers domaines de l'évaluation des risques, ex: IATAs, AOPs
  - Augmente le confort d'utilisation, la confiance et l'acceptation
  - Les études de cas peuvent démontrer des applications pratiques
- **Modèles de Reporting** : pour structurer et harmoniser le reporting des données, ex: approches omiques (TRF, MRF)



## Rôle de l'OCDE, présent et futur

---

- Faciliter le partage des données
- Renforcer la confiance dans les NAMs
- Promouvoir l'innovation dans l'évaluation du risque chimique
- Répondre aux besoins réglementaires de tous les pays membres
- Aider à identifier les éléments communs des "feuilles de route" des pays membres.

### Evolution du Programme des TGs:

- Atelier en décembre 2022 sur l'évolution des pratiques de validation
- Objectif: faciliter l'adoption des technologies émergentes par le TGP



# Merci pour votre attention!

- OECD Chemical Safety website:
  - <https://www.oecd.org/chemicalsafety/>
- OECD Test Guidelines and Guidance documents:
  - <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/>
  - National Coordinators of the Test Guidelines Programme:  
<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/national-coordinators-test-guidelines-programme.htm>
- Hazard assessment:
  - <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/hazard-assessment.htm>
- AOPs:
  - [www.aopwiki.org](http://www.aopwiki.org)



S'inscrire à la newsletter: <http://bit.ly/newsletter-chemical-safety>