



# Pepper : Pourquoi et comment

Plateforme Public-Privé pour la pré-validation des méthodes de caractérisation des perturbateurs endocriniens

Philippe Hubert 20 Novembre 2022



# Un engagement de plus en plus actuel

Démarrage effectif en 2020

Validation NAMs et PE : même enjeu

Constat confirmé en 2022



Préparation de la **SNPE1** (2013 /2014) ; Principe d'une **plate forme public privé**

Car

- Déficit de méthodes validées sur les multiples mécanismes PE
- Délais très longs
- Coûts de validation élevés et non financés (pas de retour pour le développeur)
- Fort besoin des évaluateurs (cf. nb de substances « d'intérêt » )

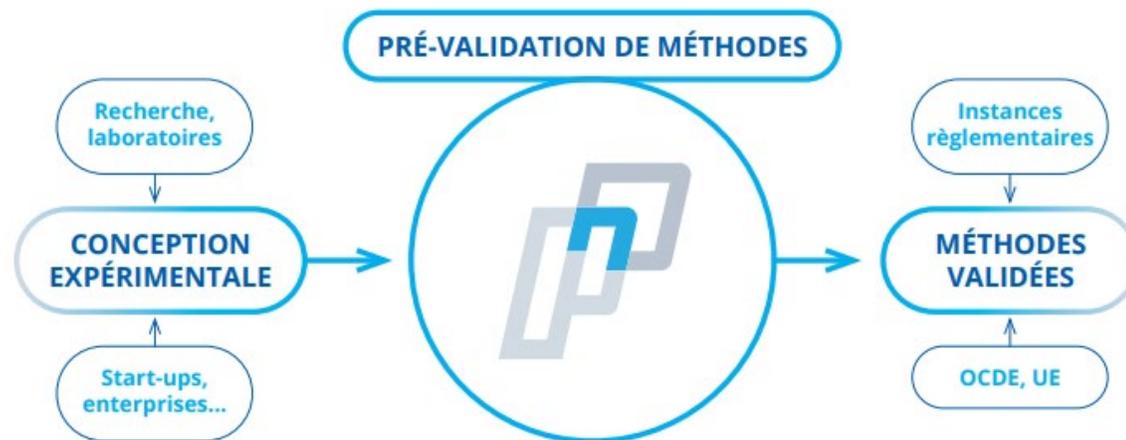
En septembre 2022

- 4eme Forum sur les PE : confirmation du besoin ; intérêt de la solution Pepper
- XVI International Congress of Toxicology : Helena Kandarova « **Nobody** is really funding validation »
- Chemwatch : “ Regulatory uptake of NAMs **hampered by validation funding shortage**”

# L'activité

## 2 motivations

### Pepper le chaînon manquant

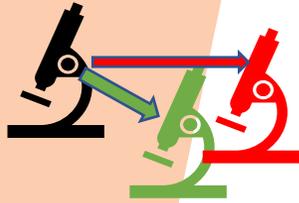


PEPPER FOURNIT CE CHAÎNON MANQUANT ET ESSENTIEL  
ENTRE CHERCHEURS ET INSTANCES RÉGLEMENTAIRES

Pepper **UN ACCÉLÉRATEUR DE VALIDATION DES MÉTHODES  
D'ESSAI**



# Actions et supports de Pepper



Selection de  
Méthodes

Recherche de méthodes matures ...et utilisables dans la réglementation

Montage  
prévalidation

Procédure (SOP) bien complétée + données historiques  
plan d'expérience + sélection Laboratoires + contrats

Transférabilité

Transfert vers laboratoires "naifs"

=> Applicabilité de la procédure, sur substances connues  
..reproductibilité

Essais  
circulaires en  
aveugle

Plus grand nombre de substances

=> Capacité predictive, fiabilité, domaine d'applicabilité.

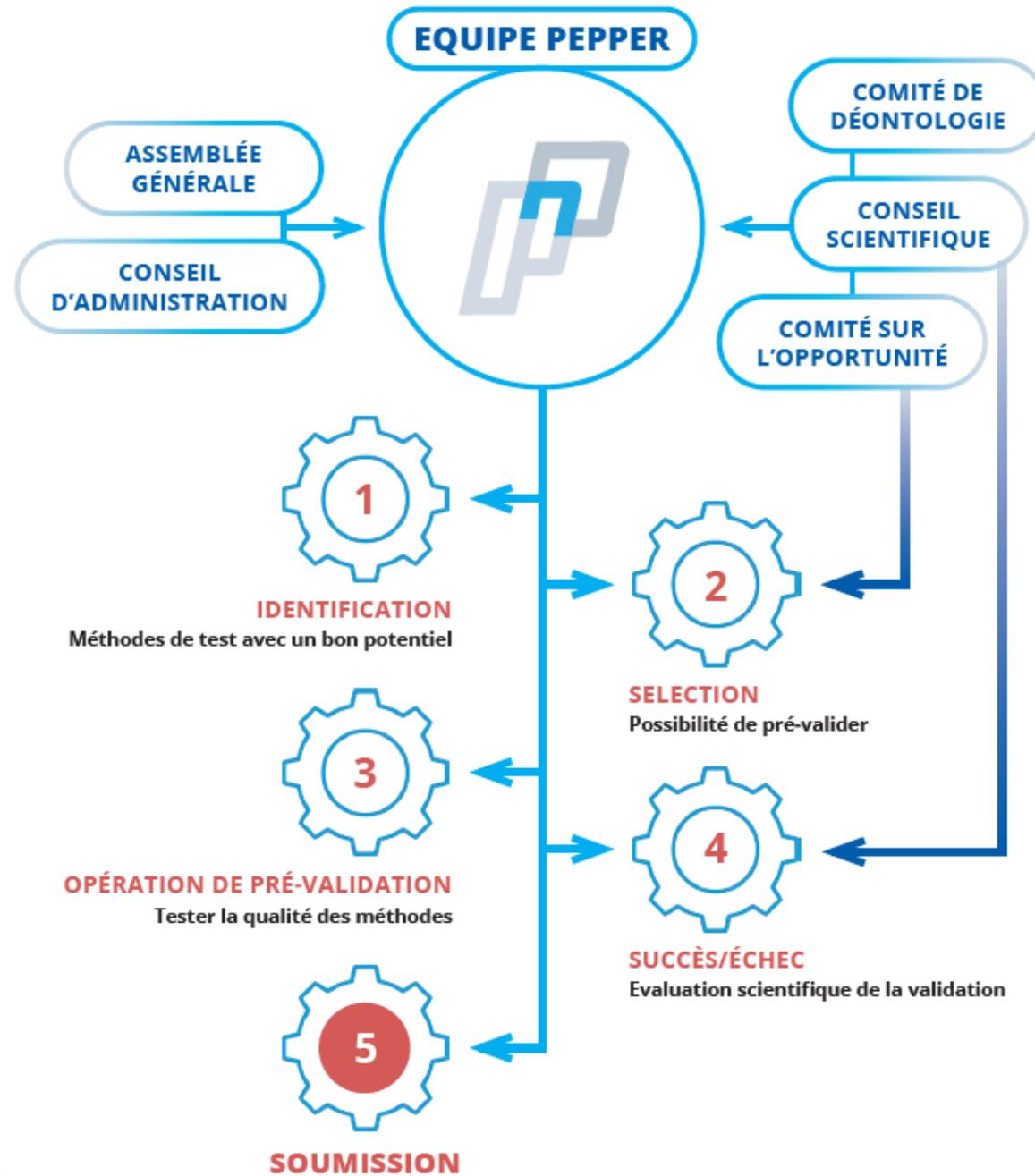
Soumission

Soumission ...pour OCDE lignes directrices...



# La gouvernance

Des responsabilités différenciées selon les étapes du travail



# Gouvernance

Les impératifs :

Un rôle de **rigueur financière** par le **CA**

Une **décision sur les méthodes** à prévalider par le **comité sur l'opportunité**

Une garantie de **qualité des travaux** par le **conseil scientifique**

Respect des rôles et vérification par le **comité de déontologie**



**CA**  
12 membres  
President  
Secrétaire  
Trésorier

**Equipe PEPPER**  
Directeur  
Assistant  
Toxicologue  
Toxicologue senior  
Ecotoxicologue

Comité de déontologie  
3 membres

Comité sur l'opportunité  
Représentants de parties prenantes  
40 membres

Conseil Scientifique  
Intuitu personae  
12 membres



# L'avancement



# L'action de Pepper : 6 (+3) méthodes, 17 laboratoires, 4 phases

Recherche et sélection

Montage de la prévalidation

Transferabilité

Essais circulaires en aveugle

Soumission

2020

EC1

hPlacentox-PE



**Avril 2022 :  
programme  
de travail  
OCDE**

Steroidogenesis



GR-TA



2021

EC2

hNPC



AVIAN



RAR-TA



2022

EC3

Triglycèrides

Déiodinase

MR TAs





# Point d'avancement

Présence activités internationales

ED Forum; FREIA, Séminaire Eau, Colloque ESTIV,

AFARA (recherche NL)

Un support du ministère des Pays Bas en cours : 100k€

3 nouvelles méthodes (CO du 24 octobre) ...portant à 9 en cours.  
Méthodes « simples »



**Maladies métaboliques... stéatose**

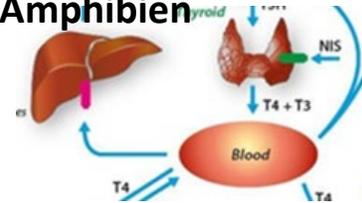


Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

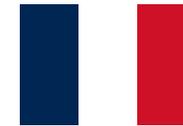
**triglycerides hépatiques accumulation/colorimétrie HepaRG**



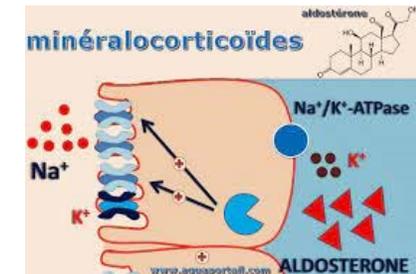
**Hormones Thyroïdiennes , neuro H, Métamorphose Amphibien**



**Activité Deiodinase 1 (DIO1) Colorimétrie**



**Na/K ... œdèmes Hypertension**



**Activation récepteur minéralocorticoïdes Transactivation/luminescence HeLa**

Deux soumissions auprès de l'OCDE

Une planifiée : RAR TA (Transactivation Récepteur Acide Rétinoïque) Colead Suède, USA (??)

Une non planifiée (AVIAN) pour soumission commune avec Japon



# Un défi : Identifier des méthodes matures

A contre culture des logiques de recherche traditionnelles

Equipes peu au fait des besoins de validation

## Pour évaluer la maturité

- **Description de la méthode**
- **Maturité opérationnelle et gestion de donnée**
- **Reproductibilité and transférabilité**
- **Données historiques sur subst. positives et négatives**
- **Ecriture Procédure Opérationnelles Standardisées**
- **Pertinence réglementaire : carence comblée**
- **Ressources/disponibilité du laboratoire pour la validation**

Auto-questionnaire WEB => mesure de la maturité par un score d'avancement



<https://readedtest.u-paris-sciences.fr/>



# Ressources et mutualisation

3 Mutualisations nécessaires

Public privé

International

- 95% ressources nationales
- Mais 4 méthodes sur 9

Inter-secteur industriel

Appui du Programme des investissements d'avenir.



- **Coûts : Validation d'une méthode : 1 M€**
  - **3 labos, 30 substances**
  - **= 90 fois coût unitaire de l'essai (avec 3 runs)**
  - **+ Expertise Pepper, développeurs, stat.. > 9 mois.**
  - **+ Aide experts bénévoles dont Expertise OCDE ...**
- **Ressources :**
  - 3 ministères, le PIA, 14 entreprises ou fédérations (7 contributions non marginales)
  - Un apport des Pays Bas
  - Des contributions en travail en Suède et Allemagne et dans des labos privés.
- **Financement d'un bien commun :**
  - La validation profite à tous...même à ceux qui ne financent pas.

# Difficultés opérationnelles

## Selection

Manque d'informations sur la maturité  
Inadaptation ressources du laboratoire développeur

## Montage prévalidation

Besoin de changer les procédures (disponibilité à échelle validation, équipements), parfois développement de lignée, anticipation recevabilité OCDE (adaptation au besoin réglementaire)... prévision des pénuries.

## Transferabilité

Difficultés apprentissage entre labos, pénuries (consommables, substances...) , respect des formats de rapportage

## Essai circulaire en aveugle

besoin de réadapter la procédure après premières expériences interlabo...  
Difficultés expérimentales classiques X timing interlabos

## Soumission

Questions Réponses sur soumission, rapport de validation



# Un modèle pour les méthodes alternatives ?

## Peu de différences

- PE : pas de remplacement mais carences à combler.
- Mais la toxicologie se rapproche de cette situation (cf AOP, IATA, ITS)

=> Actions communes à mener



## Pour des méthodes

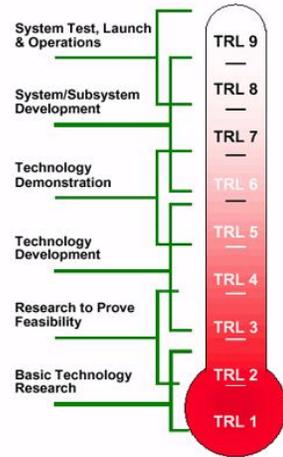
- Matures et fiables
- Reproductibles pour l'évaluation...et la recherche

## Des difficultés plus ou moins connues

- La validation est un processus formalisé, rigoureux et professionnalisé
- Mal connu des acteurs de la recherche et de l'évaluation
- Ampleur, intérêt et couts sont sous estimés

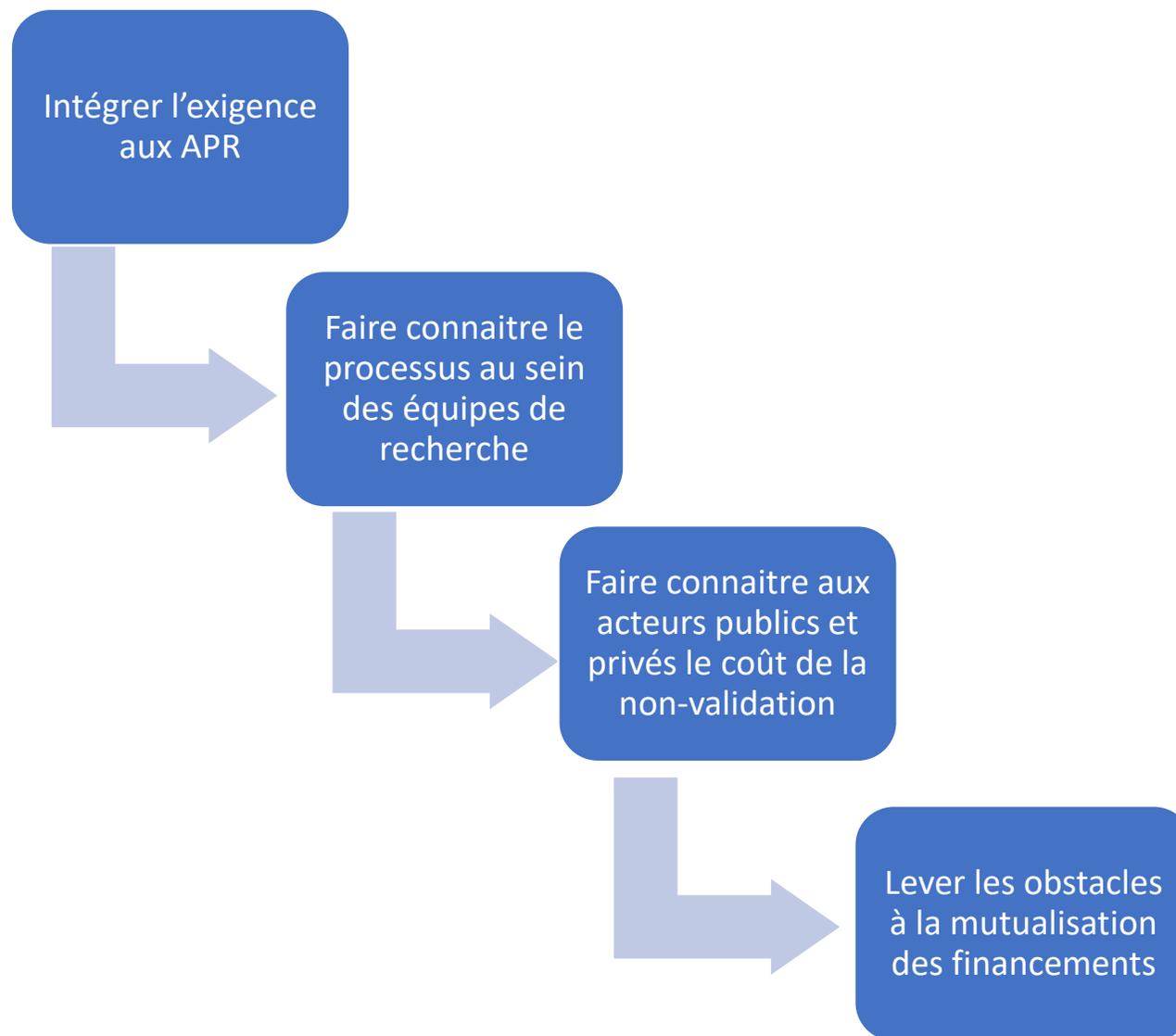
## Pepper a démontré les possibilités de :

- Centre de compétence
- Mutualisation de ressources
- Appel d'air pour des méthodes matures
- Mode de travail en place



# Conclusions et perspectives

Accélérer  
encore la  
validation



# Remerciements

# FRANCOOPA



**Membres Fondateurs**



**Membres bienfaiteurs**



**Autres supports financiers**

**bpi**france



**RI  
SE**