

A close-up, shallow depth-of-field photograph of a microscope. The objective lenses are in sharp focus, while the eyepiece and other parts of the microscope are blurred. The lighting is soft and blue-toned, creating a professional and scientific atmosphere. The text is overlaid on the left side of the image.

Plateforme public-privé pour la pré-validation de méthodes de caractérisation des PE :

Contexte et genèse du projet

Genèse : un démarche longue mais persévérante.

- Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 1) adoptée en avril 2014 par le CNTE
- Validation du lancement d'une « étude d'intérêt et de faisabilité d'une plateforme public privé de pré-validation des méthodes d'essais »
- Colloque international de juin 2016 au MNHN
- Construction d'une « Task Force PE » décembre 2016
- RIM du 27/03/2018 : décision de soumettre le projet de plateforme au PIA « structuration de filières »
- Dépôt du projet PEPPER en juin 2018
- Premiers engagements industriels : octobre/novembre 2018
- Construction de la SNPE2 et validation de la plateforme
- Passage en instruction approfondie du projet PEPPER en décembre 2018
- Notification du projet PEPPER en juin 2019

Merci à tous
ceux qui ont
fait avancer
le sujet !

Comité de préfiguration



PREMIER MINISTRE
SECRETARIAT GENERAL POUR L'INVESTISSEMENT

Le Secrétaire général

Paris, le 11 JUIN 2019

Dossier suivi par Yann SONG
yann.song@pm.gouv.fr
Réf : GB/YS n°180

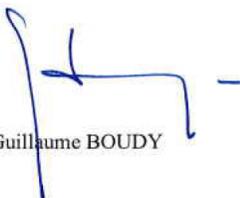
Monsieur le Directeur général,

J'ai le plaisir de vous annoncer que j'ai décidé d'attribuer une participation du Programme d'investissements d'avenir à hauteur de 4 813 666 € au projet PEPPER, que votre établissement a présenté dans le cadre de l'appel à projets « Filières » en tant que porteur de préfiguration.

Le projet PEPPER vise à mettre en place une réponse à la problématique de santé-environnement et de confiance des consommateurs par la fiabilisation des méthodes de caractérisation des perturbateurs endocriniens. Je souhaite que la plateforme permette aux acteurs privés et publics de concevoir en partenariat de nouvelles méthodes d'essai validées scientifiquement à l'échelle européenne et accessibles à l'ensemble des entreprises de la filière pour qu'elles restaurent la confiance sur leurs marchés et réalisent des gains économiques.

Les équipes de Bpifrance, opérateur de l'Etat pour cet appel à projets, prendront prochainement contact avec vos équipes afin de permettre, dans les meilleurs délais, la contractualisation du financement apporté par l'Etat à ce projet. J'appelle votre attention sur le fait que la décision, que j'ai signée, est assortie d'une clause de caducité et que cette contractualisation doit intervenir sous six mois, faute de quoi cette décision ne serait alors plus valide.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur général, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.



Guillaume BOUDY

Monsieur Raymond COINTE
Directeur Général
INERIS
Parc Technologique Alata BP2
60550 Verneuil en Halatte



Task Force
Académiques
ONG
Industrie
Ministères

Suivi interministériel



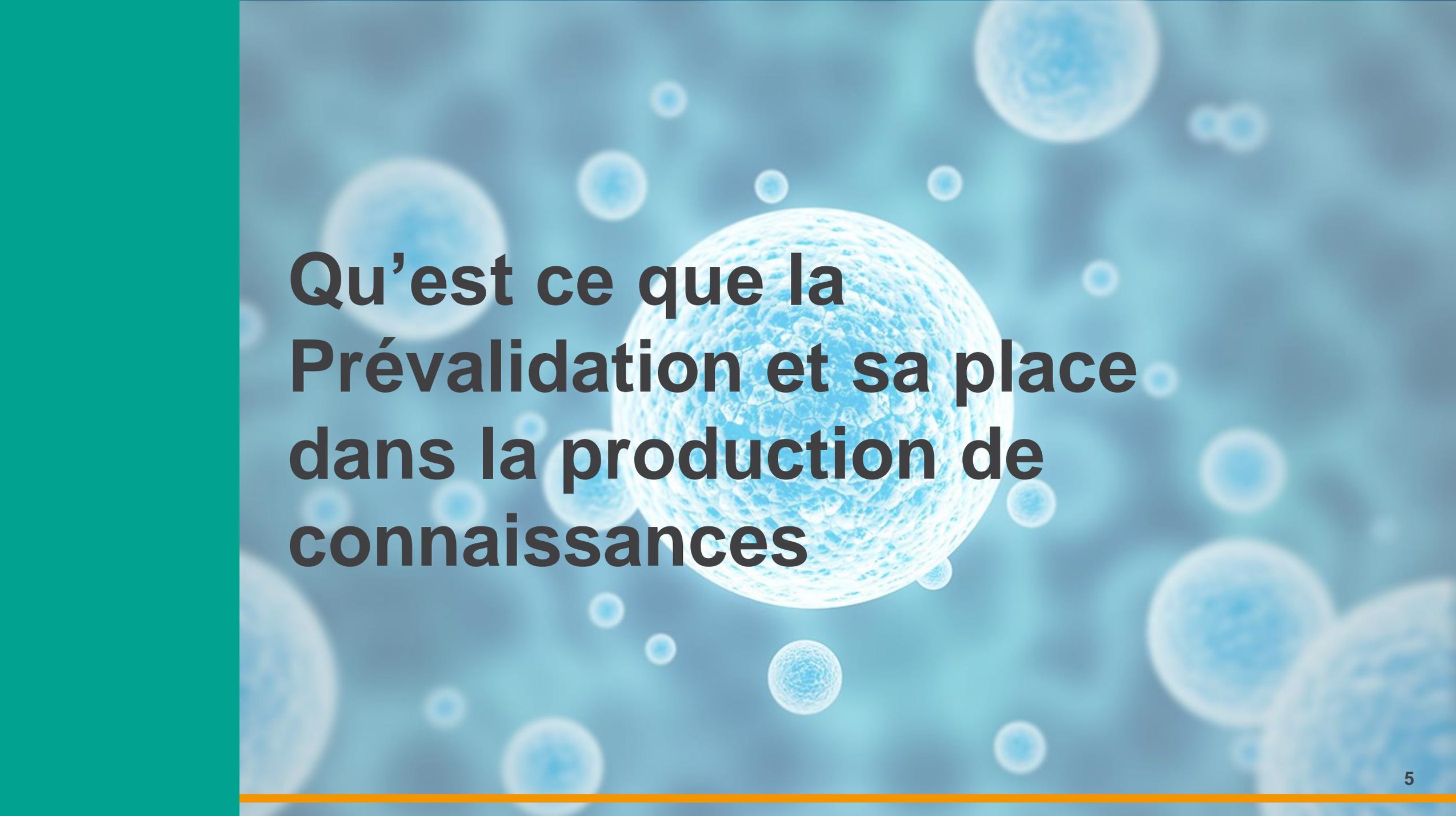
Ministères agriculture
recherche santé
environnement
industrie économie
travail

SNPE2 Partenaires

Accélérer la recherche pour comprendre et adapter au mieux notre gestion des risques et la réglementation

ACTION 41

Mettre en place une plateforme d'accompagnement à la validation de méthodes et tests permettant l'identification des effets de perturbation endocrinienne.



**Qu'est ce que la
Prévalidation et sa place
dans la production de
connaissances**

Pré-validation et validation : tester les méthodes d'essai

- Les méthodes d'essais *in vivo*, *in vitro*, *in silico* font l'objet d'une validation formelle par l'**OCDE** et/ou par l'**ECVAM** (pour les essais *in vitro*) quand il s'agit des substances, ou la normalisation **CEN/ISO** pour les milieux et les dispositifs médicaux.
- Cette validation confère in fine une **garantie de qualité**, un **caractère opposable** et une **reconnaissance multilatérale**.
- La garantie de qualité passe par **la répétabilité et la reproductibilité** et impose des **essais circulaires**.
- Ces opérations longues et coûteuses ne sont pas financées ni « rentables »
- Elles peuvent être faites dans une structure de pré-validation.

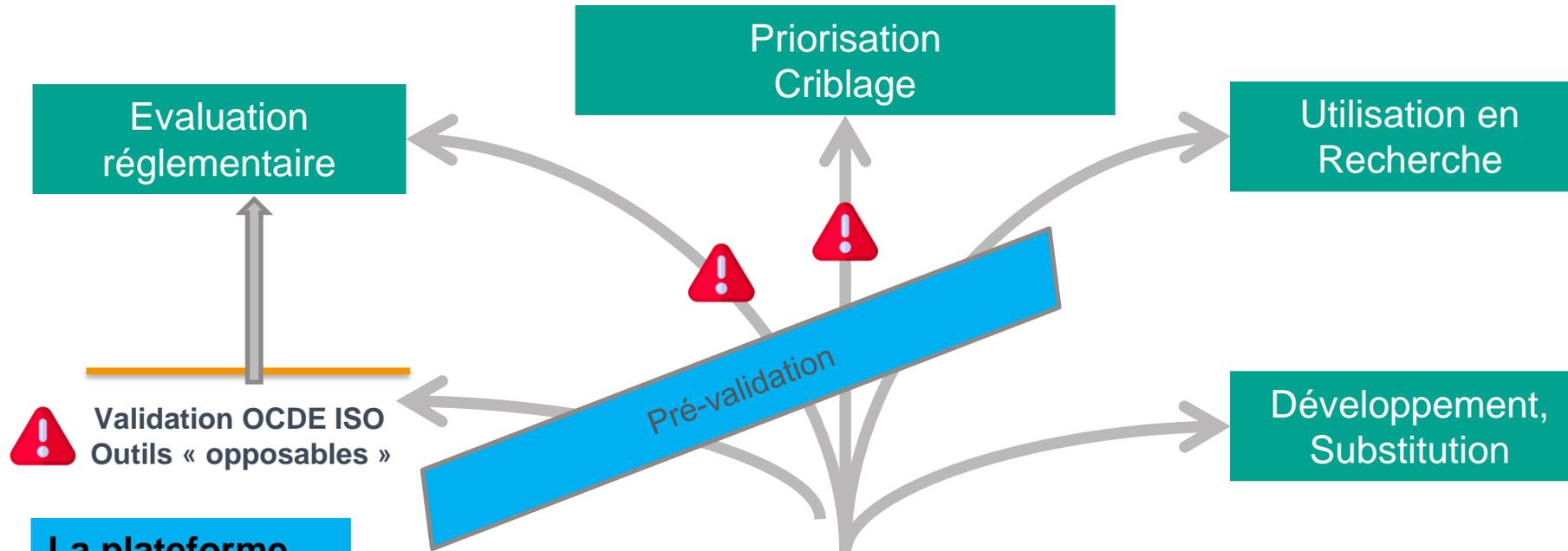
• => La prévalidation est un processus accéléré d'opérations **et de financement** qui permet de vérifier les critères ci-dessus de façon plus simple et plus rapide.

Besoins de robustesse

- Règlements substances (REACH, Biocides, Phytosanitaires....) et produits (dispositifs médicaux)
- Règlements milieux (DCE ...) et surveillance.
⇒ Validation OCDE et ISO donnent le caractère opposable
⇒ **Prévalidation nécessaire**

- Criblage et priorisation par autorités (ex. UE, EPA)
- Criblage industriels pour substitution
- Transférabilité et diffusion dans les travaux de recherche.
=> **Prévalidation suffisante**

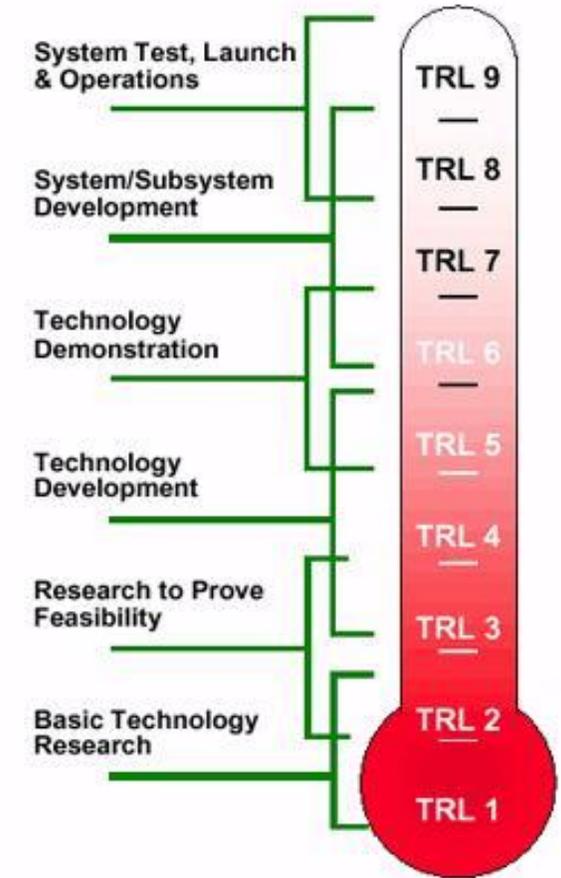
La plateforme : reconnaissance et pré-validation de méthodes au-delà du réglementaire



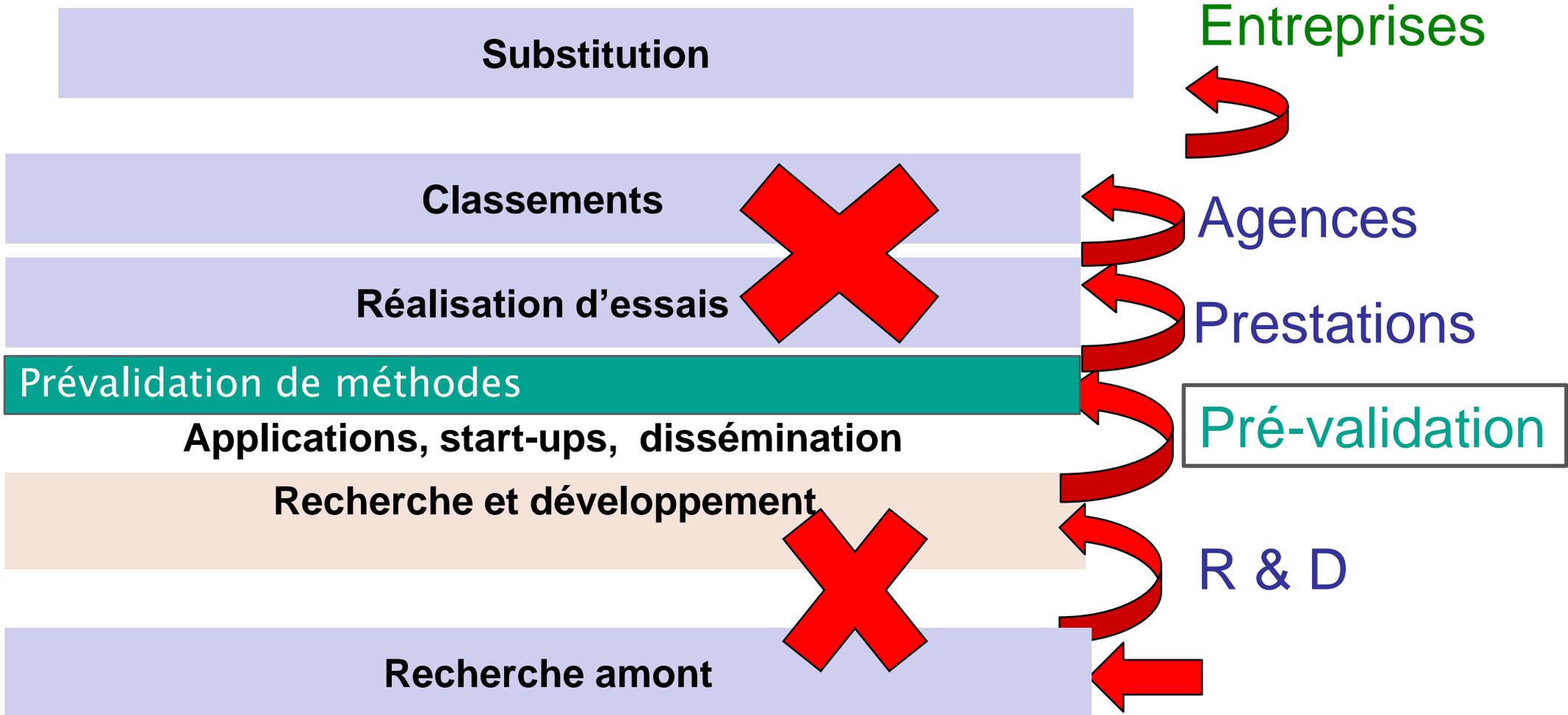
Validation OCDE ISO
Outils « opposables »

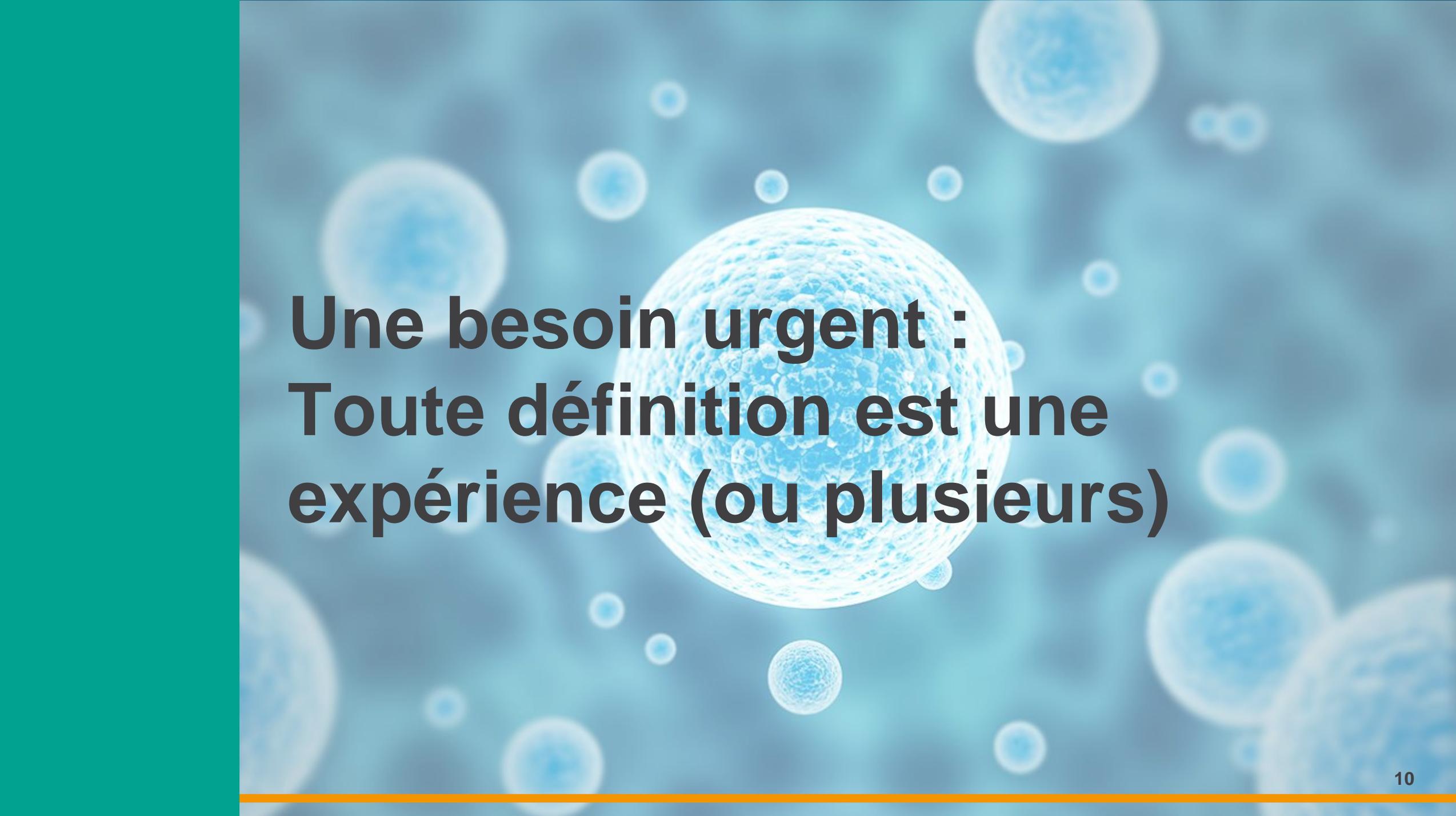
La plateforme ouvre 3 portes :
Augmente le TRL
Crée un appel d'air pour la recherche amont et la recherche translationnelle

- Applications, start-ups, dissémination
- Recherche translationnelle
- Recherche amont



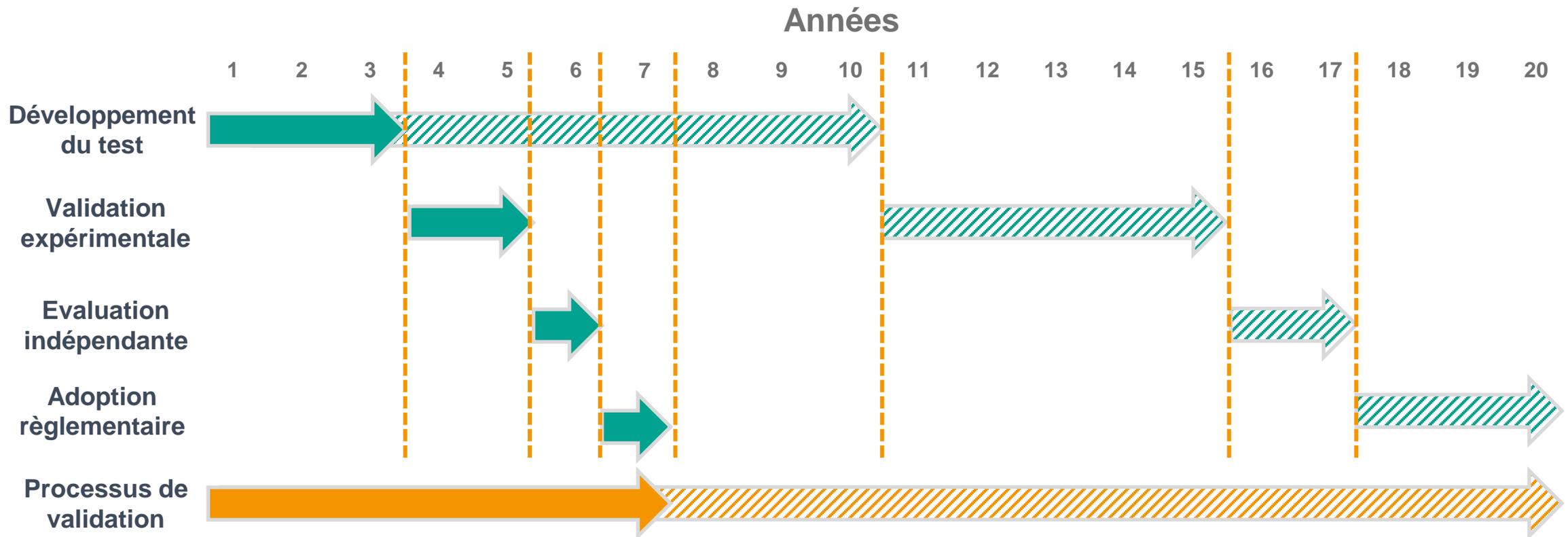
Place dans la dynamique de la recherche à l'application





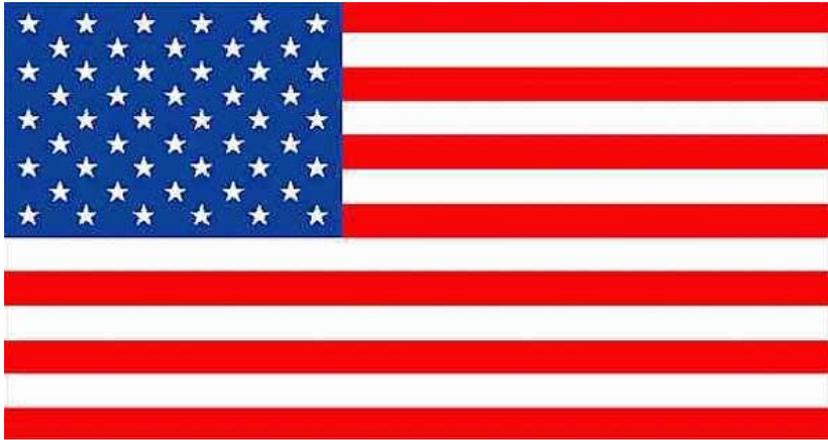
**Une besoin urgent :
Toute définition est une
expérience (ou plusieurs)**

Raccourcir les délais



Une durée totale pouvant aller de 7 à 20 ans

Mettre des méthodes prédictive en face des alertes



557 Mds\$



340 Mds\$ (2,3% du PIB)

217 Mds\$ (1,3% du PIB)

2 types de coûts induits par les PE :

- **Pathologies** (par ex. obésité, diabète, troubles de l'appareil reproducteur et effets neurologiques et comportementaux)
- **Pertes de quotient intellectuel (QI)** induisant des pertes de productivité économique

➤ **qui ne disposent pas de méthodes d'essais prédictives validées ou reconnues**

La confiance sur le sujet : un enjeu de société et de marché



« Un perturbateur endocrinien 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 » (Source : OMS 2012, reprise par l'UE en 2017)



De nombreux secteurs ont été questionnés



Ne couvrent pas tous les axes et niveaux du cadre conceptuel de l'OCDE ou de l'ISO

Peu sont validés formellement par les instances officielles

Durée de validation par les instances officielles ralentie par des dossiers incomplets et des manques de financement

Un déficit de méthodes pour les caractériser



(source : IRSN, 2018)

Seuls 12,6 % des français ont confiance dans les autorités pour les protéger des PE

9,6 % pensent que l'on dit la vérité à propos des dangers qu'ils représentent

48,6 % pensent que les risques liés aux PE sont forts ...vs 33% en 2014

Une préoccupation forte et croissante du public



Il est nécessaire de compléter la palette d'essais disponibles avec des méthodes d'abord pré-validées de façon consensuelle avant l'approbation par l'ECVAM / OCDE / ISO

Demande des instances européennes



Nécessité de disposer de « méthodes d'essai » expérimentales utilisables par tous les acteurs pour mettre en application ces textes



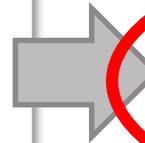
Adoption en 2017 par les États-membres de l'UE de critères d'identification des perturbateurs endocriniens pour les biocides et les phytosanitaires - **Communication de la CE du 7/11/2018 vers une stratégie européenne**



SNPE 1 & 2 : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens issue de groupes de travail composés de l'ensemble des parties prenantes



Une dimension internationale compte-tenu des enjeux sous-tendus par le projet (scientifiques, institutionnels, industriels, économiques, etc.)



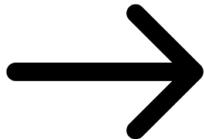
« La Commission **renforcera son soutien** ...aux ... organisations internationales compétentes et **encourage les États membres à faire de même.** ... d'apporter à l'OCDE l'appui requis pour **obtenir des avancées dans l'élaboration de lignes directrices internationales pour les essais** »



« ...la plateforme 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 »



“The **added value of the platform could be to support the optimisation and standardisation** of the test methods which will be developed within that EU project”



Un alignement institutionnel favorable au projet de développement d'une plateforme de « pré-validation » de méthodes de caractérisation / d'évaluation des PE



Travail et gouvernance de la plate forme.

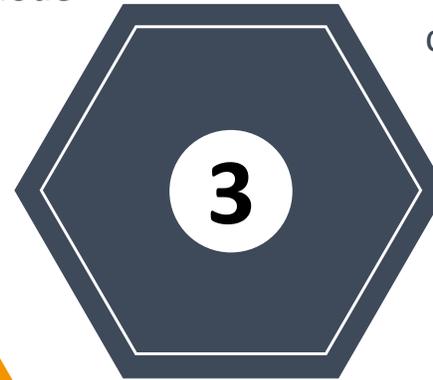
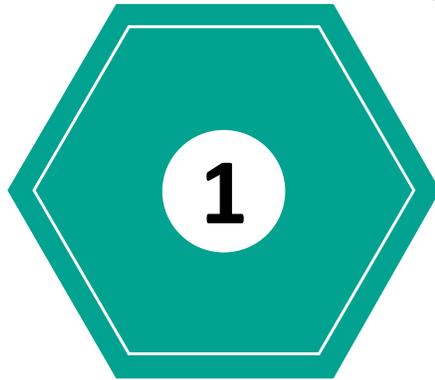
Cinq opérations

Opportunité

de ces méthodes associée à la mise en place des moyens de validation de chaque méthode

Synthèse

assortie à la production de rapports d'évaluation des méthodes jugeant leur crédibilité et leur robustesse



Identification

des méthodes développées par des entreprises ou des laboratoires de recherche à des niveaux « bas » de TRL

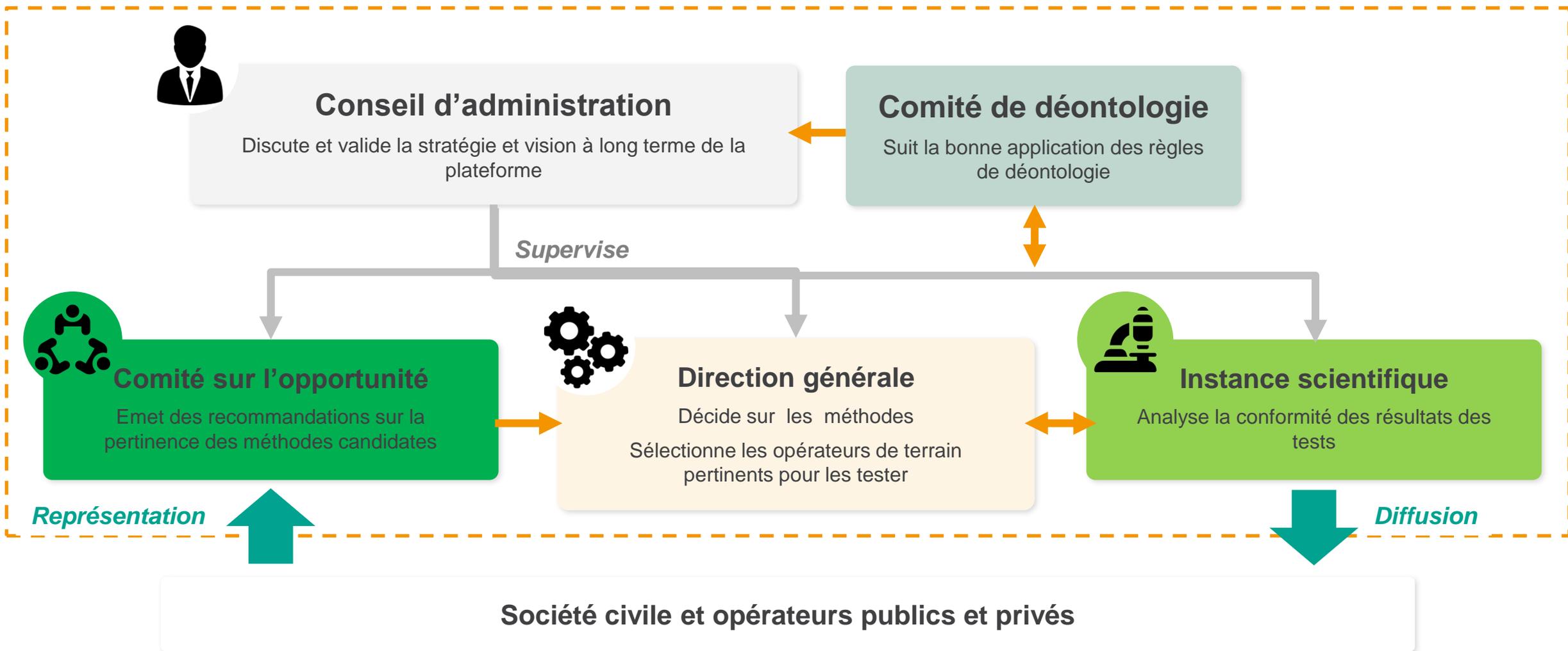
Tests

avec mise en place de campagnes au sein de différents laboratoires pour évaluer répétabilité et reproductibilité

Accompagnement

auprès des porteurs de chaque méthode pour transmettre aux instances internationales de validation sa méthode et le rapport scientifique qui permettra de la faire reconnaître

Une gouvernance équilibrée.



Ancrage international



La plateforme étant amenée à jouer un rôle primordial dans la recherche sur les PE au niveau européen et mondial, plusieurs instances officielles européennes et internationales seront représentées



Instances de réglementation

Différentes instances internationales de réglementation ou de normalisation soutiennent et seront impliquées dans la gouvernance de la plateforme



Pays Européens

Des contacts ont été noués et des marques d'intérêt obtenues avec plusieurs instances officielles de pays européens



BfR (chargé des évaluations réglementaires), UBA (Office Fédéral de l'Environnement) & BMUB (Ministère de l'Environnement)



Kemi (agence compétente en matière de réglementation) et RISE (réseau d'instituts de recherche)



MST (Ministère de l'environnement)

A rack of test tubes containing various colored liquids (blue, pink, yellow, orange) in a laboratory setting. The tubes are arranged in a grid, and the liquids are of different colors, including light blue, dark blue, pink, yellow, and orange. The background is a soft, out-of-focus blue and white, suggesting a laboratory environment. The text "La Mise en place." is overlaid in the center of the image.

La Mise en place.



Echéance du 11 décembre 2019

Conditions préalables (1)

La signature du contrat interviendra si les conditions suivantes sont remplies dans un délai de 6 mois (c'est-à-dire au plus tard le 11 décembre 2019) :

- Création de l'association PEPPER : **fourniture des statuts signés, de la composition du conseil d'administration, du bureau et de l'éventuel règlement intérieur**
- Présentation du Comité Scientifique, de sa composition détaillée ainsi que la présentation de son mode de fonctionnement,
- Présentation du Comité d'Opportunité, de sa composition détaillée intégrant notamment un représentant de l'EVCAM et un représentant de l'OCDE ainsi que la présentation de son mode de fonctionnement et son éventuel règlement intérieur
- Présentation du Comité de Déontologie, de sa composition détaillée ainsi que la présentation de son mode de fonctionnement

Création d'une structure :



Association loi 1901

- Domiciliation
- Conditions d'appartenance
- **Statuts**
- **Composition CA et bureau**
- Éligibilité
- Règles de décision



Comité de déontologie

- Composition
- Rôle dans la plate forme
- Suivi DPI, ex ante, ex post ...

Gouvernance de la plateforme : mise en place des comités



La plateforme étant amenée à jouer un rôle important dans le dispositif global d'évaluation des PE, il est important de coordonner la communication et la recherche



Comité sur l'opportunité

Discute de la pertinence des méthodes et formule des propositions sur les méthodes à intégrer à la pré-validation. Elle sera composée des membres suivants :

- 6 agences nationales et internationales
- **8 fédérations professionnelles ou entreprises**
- 2 associations de consommateurs
- 3 associations de protection de l'environnement
- 2 syndicats
- 4 représentants des filières R&D
- 1 représentant sur les méthodes alternatives en expérimentation animale
- 4 scientifiques, experts ou chercheurs reconnus internationalement
- X titulaires et suppléants des ministères impliqués
- 3 représentants des autorités des autres pays UE impliqués



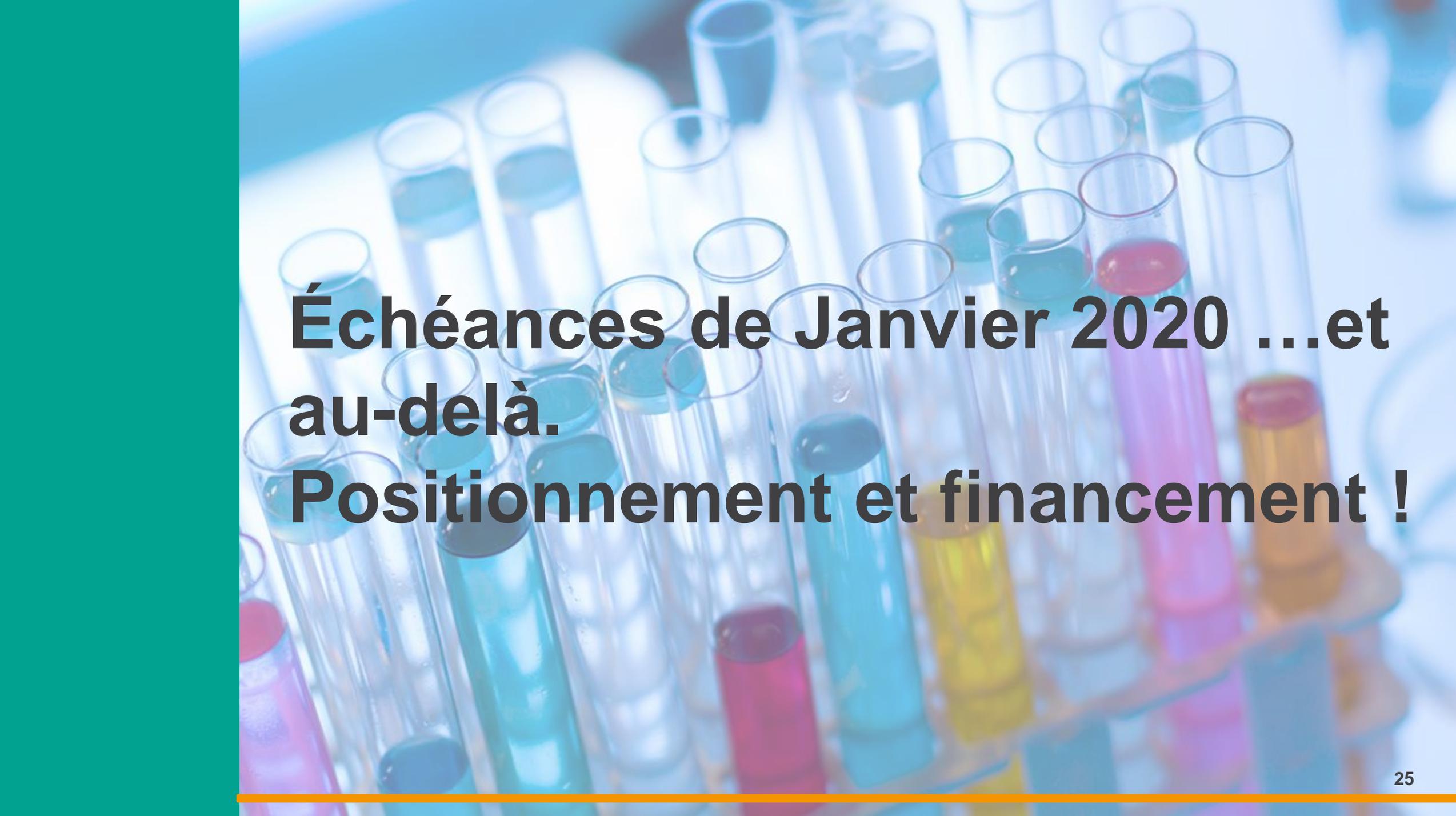
Instance scientifique

Valide les protocoles de tests expérimentaux proposés par la plateforme, Analyse la conformité des résultats et l'adéquation avec les référentiels réglementaires et contribue à la rédaction du rapport d'analyse finale.

Rôle décisionnel dans la poursuite vers la validation multilatérale.

~12 scientifiques reconnus, nommés *intuitu personae*, à partir de 3 collèges :

- Recherche, des instituts de recherche, des universités et grandes écoles français (environ 1/3)
- Recherche, des instituts de recherche, des universités et grandes écoles non français (environ 1/3)
- **Recherche du secteur privé (environ 1/3)**



**Échéances de Janvier 2020 ...et
au-delà.
Positionnement et financement !**

Impératifs Janvier 2020 pour financement BPI

Participation du PIA à hauteur de 4 813 666 € sur 61 mois.

L'aide ne sera ensuite versée que si les conditions suivantes sont remplies :

- Présentation de l'organigramme cible avec les fiches détaillées correspondant aux créations de postes avec un niveau d'expérience significatif dans des fonctions similaires pour les postes à responsabilités ainsi que de l'architecture des relations entre l'équipe et les instances mises en place dans l'association PEPPER
- Fourniture à Bpifrance Financement par l'association PEPPER **des justificatifs d'un apport en numéraires sans compensation de créances d'un montant minimum de 818 K€ par des acteurs privés**

Des impératifs à respecter

Les méthodes candidates issues de laboratoires publics ou privés européens (25% hors France)

Les campagnes de tests en Europe (au moins deux Etats-membres,...non supportées hors de France par BPI (1M€)

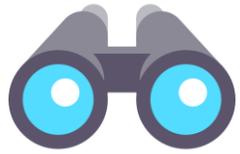
Des ambitions à plus long terme

Croissance des apports européens

Et du rôle en Europe

- ⇒ Un modèle pour débloquer la validation réglementaire
- ⇒ Un modèle pour accroître la « portabilité scientifique » .
- ⇒ Un moteur pour le translationnel
- ⇒ Extension à des validations pour le numérique.

Equilibre à Moyen terme fonctionnement initial d'environ 2,8 M€ par an (dossier déposé Bpi le 31/01/2019 dans sa dernière MAJ)



Identification des méthodes d'intérêt, des laboratoires d'essais et stratégie de validation (2,5 ETP)



Test des méthodes retenues pour la pré-validation

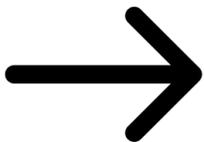
Type d'essai à réaliser pour accompagner la validation de la méthode

- Essai in vivo « léger »
- Essai in vitro complexe
- Essai in vitro simple

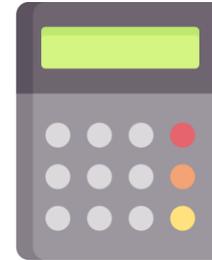
Coût
875 k€ l'unité
750 k€ l'unité
375 k€ l'unité



Analyse des résultats et dissémination des méthodes (2,5 ETP)



Soit un budget total initial de 11,2 M€ sur 4 ans



0,35 M€ / an

+ 2 M€ / an

+ 0,45 M€ / an

= 2,8 M€ / an

Apports financiers moyennés sur les 4 premières années

bpifrance


Fondation de la Maison de la Chimie

 **FEBEA**
FÉDÉRATION DES
ENTREPRISES DE LA BEAUTÉ

**FRANCE
CHIMIE**

 **BASF**
We create chemistry


Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



1 203 k€ / an

+ 250 k€ / an 

+ 150 k€ / an 

+ 150 k€ / an 

? 150 k€ / an

+ 120 k€ / an 

+ 532 k€ / an

= 2 405 k€ / an

+ Apports « cash négatif »
500+ 50 +120 = 670 k€

Sous réserve du besoin technique



ARKEMA
INNOVATIVE CHEMISTRY

 **BASF**
We create chemistry

**RI
SE**

+ Apports en nature CRO : 15 % de rabais sur
facturations de sous-traitance
Sous réserve de l'emploi possible

*Non cumulable avec les autres apports en nature sur
un test donné*

- Des conditions préalables et/ou suspensives et/ou alternatives à considérer dans les engagements ci-avant
- Un tour de table financier à poursuivre pour court terme
- Pou run BP soutenable à 10 ans, pouvant conduire à un ajustement du programme de travail