

PlatEforme Public-privé sur la pré-validation des méthodes d'essai sur les Perturbateurs EndocRiniens

PEPPER (<https://ed-pepper.eu>) est une Association de loi 1901 inscrite dans le cadre de la **Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriens (SNPE)**. Le projet, approfondi par une « task force » (Ineris, secteurs industriels, départements ministériels, ONG), a abouti à un financement par le **Programme des Investissements d'Avenir (PIA) fin 2019**, complété par les membres privés et publics.

L'objectif : compléter les outils d'évaluation règlementaire.

PEPPER doit consolider un **maillon faible** de l'ensemble du système de **qualification et règlementation** : le **déficit d'outils validés pour caractériser** ces substances. L'ensemble des effets et mécanismes d'action n'est pas couvert.

La plateforme réalise une « **pré-validation** » de méthodes d'essai en toxicologie et écotoxicologie, identifiées comme encore nécessaires pour caractériser des propriétés de perturbation endocrinienne

La pré-validation est un processus amont qui **accélère** la validation de méthodes par les instances internationales (**OCDE, ECVAM, ISO**, et par là leur **recevabilité dans les systèmes règlementaires** visant substances, produits, milieux ou activités.

Sa création part d'un quadruple constat :

- Il existe de longues listes de substances à évaluer
- Il existe un déficit souligné par la Commission Européenne de méthodes d'essai validées
- La validation nécessite de tests coûteux sur la solidité et la capacité de prédiction des méthodes
- Il n'existe pas de ressources financières dédiées, ni au niveau européen ni aux niveaux nationaux.

La prévalidation : identifier et tester et faire valider des méthodes d'essai.

Trois fonctions sont assurées et financées par la plateforme :

- l'identification et la documentation de méthodes d'essais matures, scientifiquement fondées et répondant à un besoin en termes d'identification des Perturbateurs Endocriens.
- l'organisation des tests sur ces méthodes, en faisant appel à des laboratoires d'essai, pour évaluer la « transférabilité » depuis le laboratoire développeur, la répétabilité et la reproductibilité des résultats sur des substances « positives » et « négatives » avec des essais circulaires
- l'accompagnement des porteurs de méthode pour transmettre aux instances internationales de validation leurs méthodes et les rapports scientifiques requis.

La plateforme assure aussi la logistique des comités qui contribuent à sa gouvernance. Elle peut aussi, mais sur rémunérations additionnelles, organiser les tests qui permettront de finaliser des méthodes trop immatures pour la prévalidation ; diffuser la veille scientifique sur les méthodes émergentes ; accompagner les dossiers dans les réponses à faire aux instances internationales ; former aux méthodes pré-validées.

La gouvernance : sélectionner les actions et assurer la qualité.

La gouvernance vise le bon équilibre entre les rôles des parties prenantes en dépit de la disparité de leurs origines, la qualité scientifique et le respect des règles de déontologie, grâce à 3 instances.

Le **comité sur l'opportunité** a le rôle clé de **hiérarchiser les méthodes à entrer dans le processus** de pré-validation. Il comprend des représentants des parties prenantes qui ont besoin que soient identifiés les PE : instances nationales et internationales ; industriels ; ONG impliquées sur santé et environnement ; travailleurs et acteurs scientifiques. Composition : <https://ed-pepper.eu/comite-sur-lopportunite/>

Le **conseil scientifique** s'assure du bon choix des tests de pré-validation, de la qualité des réponses et formule des **conclusions relatives à la réussite ou l'échec d'une pré-validation**. Il comprend des scientifiques nationaux et internationaux, issus des secteurs publics et privés, nommés *intuitu personae*. Composition : <https://ed-pepper.eu/le-conseil-scientifique/>

Le **comité de déontologie** veille à éviter des biais de décisions, formalise les déclarations publiques d'intérêt. A noter que le champ d'action de PEPPER élimine des difficultés *a priori* car il se limite aux méthodes, excluant l'évaluation des substances. Composition : <https://ed-pepper.eu/comite-de-deontologie/>

L'association fonctionne avec une assemblée générale et un conseil d'administration et quatre salariés.

Les premiers travaux.

En 2020, un inventaire a permis d'identifier des méthodes scientifiquement fondées, comblant des déficits reconnus sur la caractérisation des PE et matures. Le comité sur l'opportunité a sélectionné trois méthodes pour les entrer dans le processus de pré-validation. La première méthode utilise des cellules placentaires humaines et pour évaluer l'effet de l'exposition de la mère durant la grossesse. La deuxième étudie les effets de substances sur la synthèse des hormones, en utilisant des cellules surrénaliennes humaines. Elle est une extension d'une ligne directrice de l'OCDE. Une troisième méthode utilise des cellules humaines (adénocarcinome du col de l'utérus) pour mesurer l'activation du récepteur aux glucocorticoïdes. Le processus de pré-validation est en cours avec le CNRS, l'ANSES, EUROFINs, BASF, l'institut suédois RI.SE, l'Université VRIJE d'Amsterdam, l'Inserm, Toxem, Tame Water et l'Ineris. En 2021 ces méthodes ont été soumises à l'OCDE pour intégration à son plan de travail, et le comité sur l'opportunité a sélectionné trois nouvelles méthodes pour lesquelles le montage des partenariats est en cours.

La démarche partenariale et les membres

La plateforme organise la **mutualisation de financements à plusieurs niveaux** : publics et privés, interministériels et intersectoriels, et de plus en plus, internationaux. Les apports financiers directs proviennent des membres fondateurs (Ministère en Charge de l'environnement, Fondation de la Maison de la Chimie, France Chimie et FEBEA), des membres bienfaiteurs (ministère en charge de l'agriculture, ministère en charge du travail, AFISE, Bayer et BASF), et des membres ordinaires (ANIA, AFSSI, Ineris, Salveco, Minafin, Altertox, Eurofins) qui participent à la vie de l'association. En Suède, l'Institut RI.SE contribue aussi.

Le nombre de membres a cru depuis la création et doit s'accroître encore car le sujet des perturbateurs endocriniens concerne tant la santé de l'homme que la biodiversité, mobilise des collectivités territoriales, renvoie au devoir de vigilance et se répercute plus ou moins directement via plus de 30 législations européenne, sur quasiment toutes les activités économiques.

L'ancrage et l'ambition européenne.

PEPPER est ancré en Europe de par sa gouvernance où participent des instances d'autres pays, européennes ou mondiales et de par son activité (origine des méthodes à pré-valider, laboratoires participants aux tests, experts des groupes). Par exemple le comité sur l'opportunité comporte, outre les agences Françaises (ANSES, ANSM, OFB), des instances d'autres pays (BfR et UBA en Allemagne et RI.SE en Suède, Vrije University d'Amsterdam), et internationales (ECHA, OCDE, JRC ECVAM).

Première plateforme de ce type, elle ambitionne de devenir la structure de dimension européenne qui accélère le processus de validation de méthodes en Europe pour crédibiliser la qualification des substances et procédés, dans un contexte où la Commission Européenne prévoit d'aboutir à des « classes de danger » des PE communes à toutes les réglementationsⁱ, en visant l'échéance 2022.

PEPPER contribuera ainsi à réduire les aléas associés à l'identification des perturbateurs endocriniens, objet d'un travail réglementaire encore inachevé, avec leurs conséquences sur la santé et la biodiversité, et les réactions inquiètes des citoyens et consommateurs.

Novembre 2021.

ⁱ Notamment : produits phytopharmaceutiques, biocides, jouets, produits cosmétiques, matériaux en contact avec des denrées alimentaires, REACH, médicaments à usage humain et vétérinaire (pour l'exposition via l'environnement), dispositifs médicaux, eau (environnement et consommation), équipements électriques et électroniques, sécurité générale des produits et ecolabel ...