

Session 1 - Etat de l'art et enjeux

Introduction sur l'évaluation du risque nouvelle génération : NAM/NGRA

Pascal SANDERS, ANSES

Le concept de Next Generation Risk Assessment (NGRA) vise à faire évoluer la toxicologie du 21ème siècle vers une approche pilotée par l'exposition et guidée par les hypothèses, intégrant les preuves issues des nouvelles approches méthodologiques (NAM) in vitro, in silico et in chemico. Cette évaluation mécanistique contribue à la réduction, au raffinement et au remplacement (3R) de l'expérimentation animale. La feuille de route de la Commission européenne pour l'élimination progressive de l'expérimentation animale, publiée le 1er juin, ouvre la voie à une collaboration élargie entre agences, académiques et industriels. Prenant l'exemple de la toxicité systémique, cette conférence vise à développer la confiance entre parties prenantes autour de l'état de l'art scientifique, de la manière de progresser dans les différents champs réglementaires pour mettre en œuvre ces transitions.

Session 1 - Etat de l'art et enjeux

Définition et enjeu de l'évaluation de la toxicité systémique

Georges KASS, Université de Galway

Pour que des substances chimiques soient autorisées sur nos marchés, qu'il s'agisse de médicaments, de substances chimiques industrielles, de produits de consommation ou d'ingrédients alimentaires, elles doivent faire l'objet d'essais approfondis afin de garantir qu'elles ne présentent aucun risque pour le consommateur, l'opérateur ou le public en général. Les approches développées pour évaluer leurs risques remontent à près de soixante-dix ans et reposent presque exclusivement sur des essais biologiques in vivo chez l'animal. Le fait que la quasi-totalité des cancérogènes chimiques humains connus ont également induit des cancers chez au moins une espèce animale a constitué le fondement historique de l'utilisation actuelle des animaux pour prédire la toxicité systémique des substances chimiques chez l'être humain, et ainsi est devenu une partie intégrante de l'évaluation des risques chimiques.

À l'exception des substances caustiques et corrosives, ainsi que des irritants qui provoquent une toxicité locale au site de contact, la toxicité de la plupart des substances chimiques est qualifiée de toxicité systémique, car elle survient sur un ou plusieurs sites éloignés du point d'entrée du toxique dans l'organisme. Une condition essentielle est l'absorption et la distribution de la substance chimique depuis son site d'entrée, afin qu'elle puisse atteindre ce site cible distant. Une observation fréquente dans l'évaluation des risques chimiques est que le foie et les reins constituent les principaux organes cibles les plus sensibles affectés dans les essais biologiques chez l'animal lorsqu'un composé est administré de manière répétée, suivis de la rate, des glandes surrénales et de la glande thyroïde. En outre, une perte de poids corporel et des modifications des paramètres hématologiques sont souvent observées.

L'évaluation des risques chimiques, qui vise à établir des valeurs limites fondées sur la santé, telles que les doses journalières admissibles (DJA), repose généralement sur les données empiriques issues des essais biologiques chez l'animal, et en particulier sur l'identification des points de départ (POD) auxquels les organes les plus sensibles commencent à être affectés. Par conséquent, l'identification et la caractérisation de la toxicité systémique sont devenues le fondement de l'évaluation des risques et de la prise de décision réglementaire. Cela représente un défi général pour les développeurs de nouvelles approches méthodologiques (NAM) et pour l'évaluation des risques de nouvelle génération (NGRA), dans lesquelles les POD cellulaires identifiés in vitro doivent non seulement être pertinents pour la toxicité de la substance chimique testée, mais également être convertis en doses externes équivalentes afin d'assurer la protection du consommateur.

Session 1 - Etat de l'art et enjeux

Nouvelles approches en évaluation des Risques : contribution du Partenariat Européen PARC

Christophe ROUSSELLE, ANSES

Le programme européen PARC (Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals <https://www.eu-parc.eu/>) vise à transformer l'évaluation des risques chimiques en Europe, avec un objectif clair : réduire fortement le recours à l'expérimentation animale grâce à des méthodes nouvelles et intégrées. PARC intervient à divers niveaux de l'évaluation des risques pour mettre en œuvre de nouvelles approches.

- Développement de nouvelles approches méthodologiques (NAM)

PARC concentre ses activités sur les effets suivants : neurotoxicité, reprotoxicité, immunotoxicité, génotoxicité, carcinogénicité non génotoxiques et perturbation endocrinienne. Le programme soutient le développement et l'intégration de :

- méthodes in vitro (cultures cellulaires, organoïdes, etc.) ;
 - méthodes in silico (modélisation, intelligence artificielle, QSAR, etc.) ;
 - approches intégrées d'essai et d'évaluation (Integrated Approaches to Testing and Assessment -IATAs
- Toxicologie des systèmes et « Adverse Outcome Pathways » (AOP)

Une part importante des travaux de PARC porte sur :

- le développement de nouveaux AOP et leur utilisation dans le développement de IATA
 - l'élaboration d'une batterie de tests visant à explorer l'ensemble des mécanismes de toxicité permettant d'évaluer la toxicité d'une substance
- Intégration dans l'évaluation réglementaire

PARC travaille à rendre ces nouvelles méthodes utilisables dans un cadre réglementaire, en définissant les données dont les agences européennes (EFSA, ECHA, etc.) et nationales ont besoin :

- en développant des cadres d'évaluation harmonisés au niveau européen ;
- en facilitant l'adoption de stratégies d'essai intégrées combinant in vitro, in silico et, si nécessaire, un nombre réduit de tests in vivo.

En fournissant des données de toxicité et d'exposition obtenues par des méthodes alternatives, PARC aide ainsi à concevoir des substances chimiques plus sûres dès leur conception selon l'approche « Safe and Sustainable by Design ou SSbD) et à remplacer des substances dangereuses par des alternatives moins toxiques, ce qui, à terme, diminue aussi le besoin de tests animaux. PARC est aussi un interlocuteur clé de la Commission Européenne dans le cadre de la mise en œuvre de la feuille de route visant à réduire l'expérimentation animale.



TOX26

NAMs & NGRA pour
l'évaluation prédictive de la
toxicité systémique
Réglementation & batteries d'outils au service de la santé

- 1 & 2 octobre 2026
- Université Paris-Saclay - France

Session 1 - Etat de l'art et enjeux

Projet européen NAMWISE

Laure GEOFFROY, **INERIS**

Résumé non parvenu

Session 1 - Etat de l'art et enjeux

Applications of PBPK Modeling in Chemical Risk Assessment

Karim NAJJAR, **Beiersdorf**

The presentation introduces physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and explains how biological, chemical, and exposure data are integrated to predict the pharmacokinetic behavior of chemicals in humans. It provides an overview of key modeling approaches, software platforms, historical developments, and regulatory guidance, with emphasis on OECD expectations for model characterization, evaluation, and fitness for purpose.

Practical applications include quantitative in vitro-to-in vivo extrapolation, forward and reverse dosimetry, hazard characterization, realistic exposure assessment, and the derivation of safe-use concentrations. Case studies involving several chemicals, including the UV filter homosalate, illustrate how PBPK models can support regulatory decision-making and next-generation risk assessment while accounting for uncertainty, population variability, and protective assumptions.

Session 2 - Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique

Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique dans REACH

Katia LACASSE, Cefic

Cette présentation présente le cadre réglementaire de REACH et le rôle croissant des nouvelles méthodologies d'approche (NAMs) dans l'évaluation des substances chimiques. Elle met en lumière les progrès réalisés dans l'intégration des NAMs et la réduction de l'expérimentation animale, tout en abordant les défis scientifiques et réglementaires qui subsistent pour certains effets toxicologiques complexes. Elle souligne également le rôle des différents acteurs, notamment l'ECHA et les États membres, dans l'identification des besoins d'information et l'évaluation des substances. Enfin, elle met en évidence l'importance de traduire les résultats issus des NAMs en données robustes et acceptées par les autorités afin de soutenir la future Next Generation Risk Assessment (NGRA).

Session 2 - Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique

Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique Cosmétique

Corinne BENOLIEL, Institut Scientis

Cette présentation exposera le cadre réglementaire européen (Règlement 1223/2009) pour la sécurité des cosmétiques, en mettant l'accent sur la toxicité systémique. Elle abordera l'interdiction totale des tests sur animaux et ses conséquences sur l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques, explicitera les exigences pour le risque systémique, et ouvrira sur les perspectives d'évolution de ce cadre.

Session 2 - Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique

Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique Alimentaire

Franck CHUZEL, LifeScientis

Cette intervention propose une analyse du cadre réglementaire européen et international régissant l'évaluation du risque systémique en sécurité alimentaire. Seront notamment examinés le règlement (CE) n° 178/2002, les réglementations relatives aux contrôles officiels, ainsi que le rôle de l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Codex Alimentarius.

Une attention particulière sera portée à la prise en compte des risques combinés et des expositions multiples dans les processus d'évaluation. Les approches d'évaluation cumulative, la catégorisation des substances selon leurs modes d'action communs et l'analyse des co-expositions alimentaires seront présentées comme des éléments clés de l'évolution des pratiques réglementaires et scientifiques.

L'exposé abordera également les perspectives d'évolution du cadre législatif, marquées par un renforcement des exigences en matière de traçabilité, une transparence accrue des données et l'adoption progressive de méthodologies d'évaluation plus intégrées, systématiques et prédictives.

Session 2 - Cadre réglementaire de l'évaluation du risque systémique

Cadre réglementaire dans le dispositif médical

Yves TILLET, Cabinet TILLET EXPERTISE & BUSINESS

Les dispositifs médicaux sont une catégorie de produits de santé à destination médicale (traitement, prévention d'une maladie, correction d'un handicap, diagnostic d'une maladie ...) comme les médicaments qui s'en différencient car ils agissent par tout moyen autre que pharmacologique, immunologique ou sur le métabolisme ... mais peuvent être assistés par de tels moyens (produits combinés).

Il s'agit d'une classe très hétérogène de produits (pansement, scanner, implant rachidien ...) qui doivent être conçus en présentant un bénéfice clinique avec le moins de dangers possibles et dont la sécurité doit être évaluée au travers d'un dossier de gestion des risques prenant en compte l'exposition du patient au DM et incluant un rapport d'évaluation biologique (BER ou Biological Evaluation Report) qui combine : i) les résultats des analyses bibliographiques de la toxicité potentielle non seulement des substances rentrant dans la composition du DM mais aussi ii) celles nées des traitements qu'il subit avec les résultats des études de biocompatibilité, conformément aux exigences du Règlement UE 2017/745 et de la norme ISO 10993-1 en vigueur. La gestion des risques se poursuivant après la mise sur le marché.

Session 3 - Outils et approches prédictifs

NAMs: Predictive Tools for Mitigating the Toxicity Risk of Drug Candidates

Nicolas COUVREUR, **Servier**

Le développement de médicaments reste fortement impacté par les problématiques de toxicité, notamment hépatique et cardiaque. Cette présentation illustrera comment les New Approach Methodologies (NAMs), telles que les modèles 3D de foie humain, les organes-sur-puce (liver-on-chip) et les cardiomyocytes dérivés de cellules souches humaines, permettent d'identifier plus précocement les risques toxicologiques des candidats médicaments. Des exemples concrets montreront comment ces approches améliorent la prédiction des effets indésirables chez l'Homme, réduisent le recours à l'expérimentation animale et soutiennent la prise de décision en R&D. Les perspectives offertes par l'intelligence artificielle et les défis liés à l'acceptation réglementaire de ces nouvelles approches seront également abordés.

Session 3 - Outils et approches prédictifs

NAMs in predictive toxicology: advancing food safety assessment in regulatory frameworks

Benjamin KOPP, Gnosis by Lesaffre

This presentation by Gnosis by Lesaffre focuses on advancing food risk assessment using New Approach Methodologies (NAMs) in predictive toxicology. It addresses the paradigm shift in food safety from traditional animal testing toward non-animal alternative approaches, such as in silico modeling, in vitro assays, and exposure-driven methodologies like the Threshold of Toxicological Concern (TTC). The NAM toolbox presented includes literature review tools (CAS SciFinder®), (Q)SAR and read-across for ADME and toxicity profiling, in vitro gastrointestinal digestion models (INFOGEST), genotoxicity screening, Qualified Presumption of Safety (QPS), and established histories of safe use. These methodologies allow for rapid, human-relevant safety evaluations for novel foods, ingredients, impurities, and additives while supporting the 3Rs principles (Replace, Reduce, Refine). Aligning with European regulatory frameworks, such as EFSA, FoodDrinkEurope, and the EC roadmap to phase out animal testing, the presentation emphasizes the importance of integrating NAMs into food risk assessments. Key future challenges involve establishing clear validation criteria for standardized data, creating safe spaces for pre-submission regulatory dialogue, and achieving consistency across regulatory bodies. Overall, NAMs offer robust, actionable data to enhance risk predictions and support human-relevant safety decisions without reliance on new animal studies.

Session 3 - Outils et approches prédictifs

Evaluation de la toxicité systémique basée sur les NAMs : opportunités et défis pour le secteur cosmétique

Gladys OUÉDRAOGO, L'Oréal

L'évaluation de la toxicité systémique à doses répétées fait partie des requis réglementaires pour les ingrédients cosmétiques qui sont soumis à la réglementation cosmétique mais aussi à la réglementation des produits chimiques.

Historiquement, des études à doses répétées permettaient d'identifier les organes cibles, de définir des doses sans effet (utilisées comme point de départ) afin d'évaluer la sécurité pour les consommateurs.

Avec l'interdiction des tests sur animaux en vigueur en Europe depuis mars 2013, des approches silico et vitro ainsi que des données vivo historiques sont autant d'outils à disposition pour effectuer ces évaluations.

Si la palette d'outils silico et vitro est très riche, le niveau de qualification et la caractérisation de ces outils pour répondre à des besoins précis dans le processus d'évaluation de la sécurité sont très variables. Ceci rend difficile le choix des outils pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients mais également l'acceptation réglementaire.

Par ailleurs, la plupart de ces outils sont conçus pour des molécules à structure définie et ne couvrent pas la diversité des ingrédients cosmétiques.

Ces méthodes couvrent assez bien des événements/mécanismes à l'échelle moléculaire et/ou cellulaire mais pas au niveau d'un tissu ou d'un organisme. Démontrer l'adversité avec les outils silico/vitro reste un défi pour des sujets comme la toxicité systémique à doses répétées.

Différentes initiatives s'attellent à développer des approches et des logigrammes intégrant des données silico et vitro pour répondre à l'évaluation de la toxicité systémique. L'un des objectifs est de résoudre la question centrale de l'intégration de données de différentes natures, du poids à leur donner et l'estimation du degré de confiance pour la prise de décision.

Dans cet environnement, les technologies émergentes ont un rôle à jouer pour faciliter le développement des stratégies d'évaluation et leur acceptation par la communauté scientifique.

Session 3 - Outils et approches prédictifs

Systèmes microphysiologiques et « human relevance » en toxicologie systémique : l'IAMPS pour fédérer les acteurs européens et accélérer l'acceptation réglementaire

Helder CONSTANTINO, IAMPS (Industry Alliance for Microphysiological System)

Le contexte européen actuel est propice à l'adoption des Nouvelles Approches Méthodologiques (NAMs) dans le domaine de la toxicité systémique. En effet, les agendas réglementaires et législatifs de l'Union européenne traduisent de fortes attentes scientifiques, économiques et éthiques pour ces méthodes. C'est une opportunité historique pour l'adoption des systèmes microphysiologiques (MPS), notamment dans le domaine de la sécurité des médicaments. Cependant, la saisir dépendra de la capacité des développeurs de MPS, des entreprises pharmaceutiques et des autorités réglementaires à s'aligner sur des contextes d'utilisation précis, ainsi que de fournir des données probantes à leur qualification. L'Industry Alliance for Microphysiological Systems (IAMPS) est une association industrielle européenne précompétitive, fondée dans le but de répondre à ce défi en alignant des capacités industrielles aujourd'hui fragmentées sur des priorités communes.

Session 4 - Validation et acceptabilité réglementaire

Comment évaluer les coûts et les bénéfices du déploiement des NAMs ?

Valentin CHAPON, INERIS

Comment mesurer les impacts économiques du déploiement des NAMs ? Peut-on quantifier et monétariser les bénéfices en matière de bien-être animal ? Est-ce que le déploiement des NAMs aura un impact sanitaire ?

Dans le cadre du projet européen NAMWISE, l'Ineris explore ces questions à travers l'analyse coût-bénéfice, une approche permettant d'évaluer l'ensemble des conséquences (économiques, environnementales et sanitaires) d'une décision ou d'un projet (réglementation, innovation technologique, développement d'infrastructure...).

La présentation montrera comment l'analyse coût-bénéfice pourrait être appliquée aux NAMs : quelles étapes suivre, quelles données mobiliser et comment quantifier les différents impacts, y compris ceux qui sont plus difficiles à valoriser, comme le bien-être animal.

Elle proposera une réflexion sur les apports, les limites et les défis méthodologiques de cette approche pour accompagner le déploiement des NAMs.

Session 4 - Validation et acceptabilité réglementaire

Développement et validation à l'internationale d'un nouveau test de génotoxicité

Marc AUDEBERT, Toxalim, INRAE

Les contaminants auquel l'Homme est exposé peuvent induire des dommages à l'ADN qui peuvent conduire à l'apparition de mutations dans le génome et déclencher un processus de cancérogenèse. Des tests in vitro de mesure du potentiel génotoxique des produits chimiques ont été développés dans les années 1970 mais ces tests ne sont pas suffisamment fiables et prédictifs. De plus, il est maintenant demandé d'avoir des indications sur le mode d'action génotoxique des produits testés : aneugène (anomalie du nombre de chromosome) ou clastogène (cassure de l'ADN).

Au sein de l'unité ToxAlim INRAE, depuis 20 ans je travaille à la mise au point et à la validation réglementaire d'un test de génotoxicité in vitro basé sur la quantification de deux biomarqueurs complémentaires : la phosphorylation de l'histone H2AX (nommée alors γ H2AX), spécifique des composés clastogènes et la phosphorylation de l'histone H3 (nommée alors pH3) spécifique des composés aneugènes.

La validation de la méthode γ H2AX/pH3 a été réalisée à de nombreuses reprises. La première validation a été effectuée dans mon laboratoire avec la liste des composés préconisés par l'EURL-ECVAM démontrant une prédictivité supérieure à 90%. Plus récemment une revue de 27 études de validation réalisées à l'aide des 2 biomarqueurs a démontré une prédictivité de 91%, largement supérieur aux tests traditionnels. Depuis 2023, nous sommes dans la procédure de validation de cette méthode à l'OCDE afin de mettre en place une « test guideline » et avoir une validation réglementaire mondiale.

Session 4 - Validation et acceptabilité réglementaire

L'importance de la validation des NAMs pour leur acceptabilité : le travail de Pepper sur les méthodes évaluant la perturbation endocrinienne

Cécile MICHEL-CAILLET, **Pepper**

Il y a des mots qui peuvent paraître ennuyeux ou rébarbatifs.

Prenez par exemple réglementation & validation.

Je relève le challenge de vous entretenir de ces concepts à travers une toxicité systémique complexe : la perturbation endocrinienne.

A travers le modèle mis en œuvre par Pepper, je vais vous montrer comment une collaboration entre le publique et le privé construit des méthodes robustes et acceptées. Elles sont même validées ce qui permet de les utiliser à travers le monde grâce au mécanisme d'acceptation mutuelle des données.

Ce faisant, on participe à redonner confiance dans la science.

Prêts à collaborer ?

Session 4 - Validation et acceptabilité réglementaire

La stratégie de validation par l'OCDE et de reconnaissance réglementaire

Anne GOURMELON, **OCDE**

L'OCDE est une organisation inter-gouvernementale qui vise à créer des terrains d'entente et promouvoir les bonnes pratiques dans de nombreux domaines des politiques publiques. Dans la gestion des produits chimiques au sens large, le Programme des Lignes directrices vise à établir des protocoles d'essai harmonisés entre les pays de l'OCDE pour tester les propriétés des substances, veillant ainsi à l'Acceptation Mutuelle des Données. Ce principe permet de réduire les coûts liés aux essais, et facilite l'interprétation des données et la gestion des dossiers en général, grâce à un écosystème d'outils et de méthodes standardisés. La validation des méthodes d'essai et approches définies est un sujet de grand intérêt, à l'interface entre le monde de la recherche et celui de la science réglementaire. Un Groupe de Projet composée de Pays Membres et de parties prenantes élabore un nouveau document guide sur la validation des méthodes et approches destinées à intégrer les Lignes directrices. Dans cette future édition du document guide de l'OCDE, les attentes concernant la maturité des méthodes (vivo, vitro, silico) seront détaillées afin de rapprocher les résultats des projets de recherche d'une possible validation en vue de l'acceptation réglementaire. Les vingt années d'expérience sur la validation des méthodes in vitro innovantes seront également mises à profit pour donner des instructions détaillées et permettre un meilleur alignement des financements et de la coordination avec les besoins réels.

Session 4 - Validation et acceptabilité réglementaire

La démarche de qualification des NAMs en cours de construction au niveau Efsa

Valérie FESSARD, **ANSES**

En ce qui concerne l'évaluation des risques, les NAMs sont en particulier préconisées dans les lignes directrices de l'EFSA sur les nanomatériaux et petites particules. Dans ce domaine, même si elles présentent plusieurs avantages, elles font face également à des défis considérables. Le projet NAMs4NANO financé par l'EFSA a d'abord permis de réaliser une revue des NAMs potentiellement utiles pour les NM utilisés dans le secteur alimentaire. Puis, basé sur des modèles existants développés dans le domaine pharmaceutique, un cadre générique pour un système de qualification des NAMs a été élaboré ayant pour but a) d'évaluer les NAMs dans un contexte d'utilisation spécifique, b) de soutenir l'optimisation des NAMs soumis et c) de faciliter leur mise en œuvre réglementaire dans les secteurs de l'alimentation humaine et animale ainsi que de faciliter leur validation grâce à l'expérience acquise.

Cette recherche est réalisée dans le cadre de l'action NAMS4NANO grâce au financement de l'Union européenne via une subvention de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (accord GP/EFSA/MESE/2022/01). Cette communication reflète uniquement l'avis de l'auteur et l'EFSA n'est pas responsable de l'utilisation qui pourrait être faite des informations qu'elle contient.