

A LA UNE

COMMENT LES NOUVEAUX OUTILS DE LA BIOLOGIE FONT-ILS ÉVOLUER LE CONCEPT DES 3R ?

UN SYMPOSIUM ECOPA/ FRANCOPA - 5-6 NOVEMBRE 2018 (PARIS)

Le symposium *ecopa*2018 qui s'est tenu les 5 et 6 Novembre 2018 à l'université Paris Diderot avait pour objectif de faire le point des avancées récentes dans le domaine des méthodes alternatives en expérimentation animale et comment elles permettaient d'enrichir le concept des 3R (Remplacer, Réduire et Raffiner). Ce symposium, organisé par FRANCOPA, a réuni plus de 170 participants d'origine très variée, chercheurs académiques et enseignants, nombreux étudiants, industriels de la pharmacie, de la chimie et de la cosmétique, représentants d'administrations centrales, d'agences réglementaires françaises et européennes... Son programme était très riche : 8 conférences plénières et 22 présentations orales. Il avait pour but de confronter des expériences issues de domaines variés à travers des exemples précis d'application afin de déboucher sur une feuille de route, un « statement paper » qui doit permettre aux chercheurs comme aux pouvoirs publics de faire évoluer leur pratique. Les recommandations ont été discutées au cours d'une table ronde finale qui a donné lieu à des discussions très animées.

Le premier jour a été centré sur les nouveaux outils d'approche du vivant qui permettent une meilleure application des 3R.

La conférence introductive a montré comment ces nouveaux outils permettent de mieux comprendre des pathologies humaines grâce à l'utilisation combinée des approches *in vitro*, des « omiques », d'une expérimentation animale raisonnée et soucieuse de l'éthique.

La première session « physiopathologie et biologie systémique » a donné des exemples d'application de cette approche avec une illustration de l'utilisation de modèles animaux autres que les rongeurs. La drosophile est un excellent modèle pour étudier les mécanismes des maladies neurodégénératives et pour cribler des médicaments. Le poisson zèbre peut être une alternative à l'utilisation de mammifères pour évaluer l'impact des polluants environnementaux sur les fonctions hépatiques. Enfin, l'approche « lab on chip » doit permettre d'aborder la réponse des patients dans la recherche pharmaceutique et le développement de nouveaux médicaments.

La seconde session « organoïdes, organes « on chip », impression 3D » a montré comment ces développements *in vitro* pouvaient permettre de diminuer, voire dans certains cas de remplacer, l'expérimentation animale. La reconstruction *in vitro* de la complexité d'un organe, en permettant de mieux étudier ses fonctions, permet d'avoir accès à des tissus humains et de s'affranchir ainsi de la difficile extrapolation de l'animal à l'homme. La technologie des organes « on chip » utilise les outils des nanotechnologies associées à des analyses en ligne pour une étude dynamique de la réponse d'un organe, voire d'organes en relation les uns avec les autres, à des stress divers.

La troisième session a illustré l'utilisation conjointe des « omiques » dans le contexte de l'**exposome** pour une meilleure compréhension de la réponse biologique *in vivo* comme *in vitro*. Cette approche est particulièrement nécessaire quand il s'agit de proposer des AOP « Adverse Outcome Pathway » (chemin de l'effet adverse) pouvant rendre compte des mécanismes de la réponse biologique à un stress environnemental, physique, chimique ou biologique.

Le second jour a porté sur les applications de l'informatique et de l'imagerie à l'expérimentation

La quatrième session sur l'évolution de la formation en expérimentation animale a permis de montrer que les pratiques avaient considérablement changées avec l'avènement du numérique. L'exemple de la formation des vétérinaires montre qu'elles permettent d'éviter dans une première étape de travailler sur des animaux, en particulier pour de futurs chirurgiens.

La cinquième session a porté sur les approches « in silico » dont la place s'accroît actuellement, en particulier en pharmacologie et en toxicologie. L'utilisation de la modélisation en pharmaco et toxicocinétique (PBPK) est particulièrement importante. L'approche QSAR permet d'accélérer les prédictions tout en évitant l'utilisation d'animaux en toxicologie en exploitant les analogies structurales entre molécules et est recommandée par les agences réglementaires.

La sixième session a présenté des plateformes d'imagerie cellulaire **et du petit animal**. Elle a illustré comment l'exploitation de l'imagerie du petit animal permettait de réduire considérablement leur utilisation et d'avoir une meilleure compréhension

des phénomènes physiopathologiques. L'imagerie cellulaire a considérablement évolué au cours des dernières années et elle permet également une exploitation quantitative d'observation moléculaire à l'échelle cellulaire sur cellules ou tissus.

En conclusion, ce symposium a montré combien l'utilisation de ces nouveaux outils nécessitait une approche multidisciplinaire dans le cadre de consortiums réunissant biologistes, physiologistes, pharmacologues, toxicologues, physiciens, chimistes et informaticiens. Il a montré l'intérêt de confronter les préoccupations de différentes disciplines, mais aussi de confronter des domaines d'innovation aussi divers que la bioingénierie, la numérisation, l'imagerie ainsi que d'autres présentés ici. La recevabilité réglementaire, l'acceptation et l'appropriation de ces innovations passent par ce type d'échanges.



LE PRIX OPAL 2018

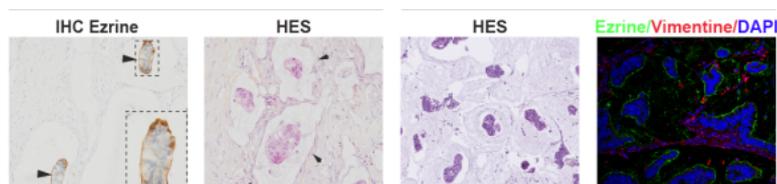
Le Prix OPAL, créé en 2001, est destiné à récompenser des travaux originaux de doctorat d'université ou de niveau équivalent, ayant pour thème soit la recherche de méthodes substitutives ou alternatives permettant de limiter le recours à l'animal de laboratoire, soit la mise au point de techniques améliorant la qualité de vie des animaux utilisés. Ce prix est décerné chaque année par l'Académie nationale de Pharmacie.



Le 19 décembre 2018, lors de la séance solennelle de l'Académie nationale de pharmacie qui s'est tenue comme à l'accoutumé dans la Salle des Actes de la Faculté de pharmacie de l'Université Paris Descartes, le Prix OPAL 2018 a été décerné à **Madame Charlotte CANET-JOURDAN** pour son travail intitulé « Utilisation des tumoroides comme modèle préclinique dans l'étude des cancers colorectaux mucineux ». Ses recherches sont effectuées sous la direction du Dr Fanny JAULIN au sein de l'unité Inserm U981 à l'Institut Gustave Roussy et la lauréate soutiendra en 2019 sa thèse de doctorat de l'Université Paris Descartes.

Dans le domaine de la recherche en cancérologie, l'un des plus grands défis est d'avoir accès aux modèles précliniques les plus représentatifs de la physiologie humaine, permettant par la suite une extrapolation des résultats en clinique. Malheureusement, peu de modèles *in vitro* permettent actuellement de récapituler avec précision les caractéristiques des tumeurs retrouvées chez les patients et le recours à l'expérimentation animale paraît souvent indispensable dans le but d'étudier les cellules cancéreuses dans un organisme vivant, entier et complexe. Néanmoins, il existe une nouvelle génération de modèles tridimensionnels expérimentaux permettant de récapituler plus fidèlement les tumeurs retrouvées en clinique pouvant potentiellement remplacer à long terme l'utilisation des animaux de laboratoire : c'est la méthode des organoïdes et tumoroides.

90 % des patients atteints de cancer décèdent de leurs métastases. Les cancers colorectaux (CRC) représentent la deuxième cause de mortalité liée au cancer et le péritoine est le deuxième site métastatique chez ces patients (carcinose péritonéale (CP)). Le laboratoire a identifié à partir d'épanchements de patients atteints de CP, que les cellules tumorales disséminaient majoritairement sous forme de larges sphères regroupant plusieurs centaines de cellules cohésives et présentant une polarité apico-basolatérale (A/B) inversée (appelées sphères tumorales à polarité inversée). Les objectifs du projet de thèse sont, à partir de tumoroides, d'une part, de caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'invasion du péritoine par ces sphères et, d'autre part, d'établir une corrélation entre l'inversion de polarité A/B et la réponse aux traitements anti-cancéreux.



Colorations immunohistochimiques et marquages immunofluorescents de sphères observées chez les patients (gauche) et à partir des tumoroides (droite).
Ezrine : marqueur apical, vimentine : marqueur des cellules stromales,
DAPI : marqueur nucléaire. Barre d'échelle = 50 µm

Afin d'étudier le comportement des sphères tout en ayant recours à un minimum d'animaux, la lauréate utilise un modèle organotypique tridimensionnel de type tumoroides. En effet, elle modélise le matériel tumoral retrouvé au sein des effusions péritonéales des patients à partir de tumeurs de patients greffées chez des souris immunodéprimées. Plus précisément, après dissociation de la tumeur au laboratoire par des méthodes mécaniques et enzymatiques, elle est capable de reformer des sphères tumorales ayant conservé toutes les caractéristiques observées précédemment chez les patients correspondants. On obtient donc un modèle *ex vivo* en trois dimensions de type tumoroides, plus pertinent que les lignées cellulaires habituellement cultivées en deux dimensions. De plus, le nombre de souris utilisées ainsi que la gravité des procédures réalisées sont drastiquement réduits puisqu'il n'y a pas besoin de mettre en place un modèle de cancer colorectal chez la souris afin d'obtenir les sphères de manière spontanée lors du processus métastatique.

L'utilisation des tumoroides a permis d'identifier la voie des intégrines $\beta 1$ comme voie de signalisation impliquée dans l'inversion de polarité des sphères et ce, en plaçant les tumoroides dans des gels de collagène-I (principal composant de la matrice extracellulaire) et en traitant les échantillons avec des molécules interférant avec cette voie de signalisation; mais aussi de participer à une étude portant sur l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de CRC, démontrant que les sphères modélisées sous forme de tumoroides représentent un modèle préclinique robuste et pertinent.

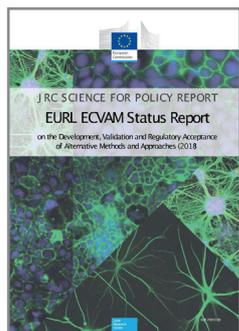
RAPPORT : UTILISATION DES ANIMAUX EN RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Le 28 Mars 2018, la FEAM (la Fédération Européenne des Académies de Médecine) a organisé une table ronde sur l'utilisation des animaux pour la recherche scientifique, animé par le Professeur André Parodi. L'objectif de cette table ronde était d'échanger autour des recommandations de la Commission Européenne présentées dans son rapport concernant la revue de la Directive 2010/63/EU sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques afin d'informer les institutions européennes des discussions politiques et identifier des recommandations pour les utilisateurs qui pourraient en découler. Cette table ronde a rassemblé des acteurs de divers secteurs de la communauté biomédicale (académie, industrie, organismes de recherche, fondations médicales etc...) et des responsables politiques.



Les parties présentes ont souligné la pertinence de la législation européenne concernant l'utilisation des animaux pour la recherche scientifique qui s'adapte et encourage le progrès scientifique. Cependant, l'implémentation de la directive doit surtout se concentrer sur les impacts sur le bien-être animal, comment éviter la répétition ou les procédés inutiles, et le partage des bonnes pratiques, en particulier sur les questions pour lesquelles la communauté scientifique peut s'inscrire davantage dans le contexte des 3R en améliorant les connaissances. Le succès de l'implémentation passe aussi par un partage des responsabilités et du travail. Un résumé des discussions est présenté dans le rapport consultable à cette adresse : https://www.feam.eu/wp-content/uploads/FEAM-Forum-Round-table-animals_Report_Final.pdf

PUBLICATION DU RAPPORT EURL ECVAM



L'EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing) a publié son rapport sur les progrès réalisés en matière de développement, de validation, d'acceptabilité réglementaire, d'utilisation des méthodes alternatives et de leur dissémination. Ce rapport décrit les activités de recherche, développement et validation ainsi que leurs valorisations au niveau réglementaire et leur adoption au niveau international.

Lien vers le rapport : http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC113594/eurl_ecvam_status_report_2018_online.pdf

Résumé :

Dans les domaines de la toxicologie et de l'évaluation de la sécurité, des progrès importants ont été réalisés pour démontrer comment les méthodes *in vitro* et *in silico* peuvent être combinées à la lecture croisée afin de déterminer les profils toxicologiques de substances chimiques similaires permettant ainsi d'éviter des tests inutiles sur les animaux. Des méthodes alternatives sont également de plus en plus utilisées pour identifier les perturbateurs endocriniens et évaluer les mélanges chimiques. Cependant, l'utilisation de méthodes alternatives pour caractériser les propriétés toxicologiques complexes des produits chimiques, tels que les effets systémiques chroniques sur la santé, reste un défi de taille. Des recommandations ont été publiées sur la manière d'améliorer les études de validation multicentres de méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité des vaccins et sur la manière dont les données générées peuvent être utilisées pour la validation spécifique à un produit par les fabricants de vaccins.

Les progrès récents dans le domaine de l'écotoxicologie incluent le développement d'une approche du seuil de préoccupation toxicologique (eco-TTC) pour l'évaluation de la sécurité environnementale et l'utilisation de méthodes intégrées non animales pour prédire le potentiel de bioaccumulation de produits chimiques chez le poisson.

En abordant le domaine de la recherche biomédicale, EURL ECVAM a lancé une grande étude sur l'utilisation des méthodes alternatives et de modèles comme outil de compréhension de la biologie et des maladies et pour développer de nouvelles approches en matière de diagnostic et de traitement.

La validation de méthodes de remplacement destinées à une utilisation réglementaire a progressé sur plusieurs fronts ; notamment, de nouvelles méthodes permettent de prévoir le potentiel de sensibilisation cutanée des produits chimiques, d'évaluer la lixiviation (bioélué) de produits chimiques à partir d'alliages métalliques et d'en déterminer la toxicité aiguë chez les poissons. Deux études de validation EURL ECVAM portent sur des méthodes d'identification des perturbateurs endocriniens et impliquent le réseau de laboratoires de l'UE pour la validation de méthodes alternatives (EU-NETVAL). Plusieurs discussions multipartites sur la validation ont eu lieu dans différentes instances qui indiquent que, bien que des principes de validation soient bien établis, le processus de validation doit être continuellement adapté pour suivre les progrès scientifiques et technologiques.

Concernant l'application et l'impact potentiels des nouveaux dispositifs d'organes sur puce, EURL ECVAM a mené une enquête internationale auprès des développeurs et des parties prenantes pour identifier les problèmes de confiance des utilisateurs finaux et solliciter leurs avis sur l'amélioration des approches de validation afin de faciliter leur adoption et leur acceptation.

Le comité consultatif scientifique EURL ECVAM (ESAC) a été renouvelé en 2018 et l'une de ses premières tâches consiste à

émettre un avis sur la validité scientifique des réactifs d'anticorps et d'affinités sans anticorps générés à l'aide de technologies non animales utilisées en recherche et pour les diagnostics.

Dans le contexte de l'acceptabilité réglementaire internationale et de la promotion des méthodes alternatives d'évaluation de la sûreté, plusieurs initiatives de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sont innovantes et concrétisées. Outre les nouvelles lignes directrices pour les essais et les nouveaux documents d'orientation destinés à soutenir les approches non animales d'évaluation de la toxicité chimique chez les poissons, l'OCDE a publié des lignes directrices sur les bonnes pratiques des méthodes *in vitro* (GIVIMP) afin de garantir la fiabilité et l'intégrité des données *in vitro* destinées à une utilisation réglementaire. Le projet de l'OCDE visant à élaborer une ligne directrice sur les « approches définies » pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée combinant des méthodes *in vitro* et informatiques a progressé régulièrement et un projet a récemment fait l'objet de commentaires d'experts de pays membres de l'OCDE. Le programme Voie des effets indésirables (AOP) prend de l'ampleur et, 2018 a vu la publication d'une deuxième série d'AOP pour des critères d'effet complexes qui ont été approuvés par les groupes d'experts de l'OCDE. Les autres initiatives sur les approches intégrées en matière d'essais et d'évaluation (IATA) comprenaient un nouveau cycle d'études de cas d'IATA et le lancement d'un projet de cartographie des documents d'orientation pertinents. L'incorporation d'approches alternatives dans les cadres réglementaires a également été abordée par d'autres organismes internationaux tels que le règlement relatif à la coopération internationale dans le domaine des cosmétiques (ICCR) et le sous-comité des Nations Unies sur le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (GHS).

Enfin, le partage des connaissances des experts reste une activité essentielle pour faire avancer les solutions de remplacement et diverses initiatives de collaboration sont en cours au sein du Partenariat européen sur les approches alternatives en matière d'expérimentation animale (EPAA) et de la Coopération internationale sur les méthodes d'expérimentation alternatives (ICATM). En outre, l'EURL ECVAM a collaboré avec son réseau d'organismes de réglementation de l'UE et de ses États membres (PARERE) et son forum des parties prenantes (ESTAF) afin d'identifier les opportunités d'amélioration du partage des connaissances dans les domaines de la toxicologie réglementaire, de la recherche biomédicale, de l'éducation et de la formation.



TRAVAILLER ENSEMBLE POUR FAIRE PROGRESSER L'UTILISATION DES TECHNOLOGIES D'ORGANES SUR PUCE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS

Le NC3Rs, Medicines Discovery Catapult et le Centre pour la science de la sécurité des médicaments (CDSS) du MRC de l'Université de Liverpool ont publié un rapport présentant des recommandations pour accélérer l'adoption des technologies d'organe sur puce (OOAC) afin de révolutionner les études d'identification et de validation des cibles de médicaments sans avoir besoin d'animaux.

Les technologies de systèmes d'organes sur puce et autres systèmes microphysiologiques ont un grand potentiel pour rendre le développement de médicaments précliniques plus pertinent pour l'homme et pour réduire les taux d'attrition actuellement élevés. Des publications récentes suggèrent que les OOAC peuvent être utilisés pour modéliser la complexité de diverses pathologies, notamment les maladies neurodégénératives, la barrière hémato-encéphalique, les maladies respiratoires et le diabète. Malgré cela, ces technologies ne sont toujours pas utilisées couramment pour

prendre des décisions concernant l'innocuité ou l'efficacité de nouveaux médicaments, les entreprises utilisant régulièrement des modèles animaux connus avec une valeur prédictive limitée pour l'homme.

Les trois organismes ont organisé un atelier en mai 2018 afin de mieux comprendre le paysage britannique dans le développement et l'application de ces technologies. Des représentants du monde universitaire, d'organisations de recherche, de sociétés pharmaceutiques, de développeurs de technologies, de bailleurs de fonds pour la recherche et les agences ont été invités à débattre des raisons de l'absence de progrès pour une adoption plus systématique de ces technologies dans le développement de médicaments. GSK, AstraZeneca, Roche et Charles River ont présenté des études de cas décrivant les domaines dans lesquels les technologies OOAC ont été appliquées avec succès ; ainsi qu'une série de recommandations exposant les possibilités de faire progresser la technologie OOAC au Royaume-Uni ont été élaborées:

- Le développement d'un réseau OOAC accessible aux diverses disciplines et parties prenantes concernées par le développement et l'adoption de technologies OOAC, afin de partager des expériences intersectorielles, d'améliorer la visibilité des technologies et de l'expertise actuellement disponibles.
- Les possibilités de financement spécifiques et pérennes pour soutenir les collaborations intersectorielles et interdisciplinaires, en mettant un accent particulier sur le soutien aux chercheurs en début de carrière et à court terme pour la formation aux nouvelles techniques.
- Mieux comprendre les défis, et les opportunités scientifiques et techniques offertes par ces modèles.

Ce rapport constitue un appel lancé à la communauté de la recherche britannique OOAC pour qu'elle s'associe à la mise en œuvre de ces recommandations afin d'accélérer leur développement et leur adoption.

Source : NC3R

Lien vers le rapport : https://nc3rs.org.uk/sites/default/files/documents/Organ-on-a-chip-technologies_report_FINAL.pdf

REPLACEMENT, RÉDUCTION, RAFFINEMENT. PROGRÈS EN MATIÈRE DE BIEN-ÊTRE ANIMAL DANS LES MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE: ACTIVITÉS DE LA COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE DE 2007 À 2017

C. LANG, O. KOLAJ-ROBIN, G. CIREFICE AND AL.

Depuis l'ouverture en 1986 à la signature de la Convention Européenne pour la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, la Commission Européenne de Pharmacopée et ses experts ont mis en œuvre un programme de travail visant à remplacer, réduire et affiner (3Rs) l'utilisation des animaux à des fins expérimentales. Bien que des mises à jour sur les réalisations dans le domaine des 3R soient régulièrement fournies, cet article résume les activités dans ce domaine de la Commission de la Pharmacopée Européenne au cours de la dernière décennie.

Cet article est publié dans *PharmeuropaBio & Scientific Notes de la Direction Européenne de la Qualité du médicament & des Soins de Santé (EDQM)*, 7 allée Kastner, CS 30026, FR-67081 Strasbourg Cedex; Internet : <http://www.edqm.eu>

La distribution de l'article ci-dessus par l'intermédiaire de Francopa est autorisée officiellement par l'EDQM. Seul l'article publié dans *PharmeuropaBio & Scientific Notes* fait autorité: toute révision pourra être effectuée sans préavis et sera

exclusivement accessible sur le site de l'EDQM. Nous encourageons les lecteurs à consulter régulièrement le site de l'EDQM pour s'assurer qu'ils possèdent la dernière version en date.

Cet article est disponible gratuitement en ligne (<http://pharmeuropa.edqm.eu/PharmeuropaBioSN/>) en sélectionnant « 2018 » sur le côté gauche ou en utilisant l'outil de recherche. Un identifiant et un mot de passe sont requis pour avoir accès à l'article. Si vous n'avez jamais été enregistré pour une consultation en ligne de *Pharmeuropa*, vous pouvez créer votre compte gratuitement sur <http://pharmeuropa.edqm.eu/home/> en sélectionnant « Login » dans le coin supérieur droit de la page puis « Register ».

SYSTÈMES MICROPHYSIOLOGIQUES INTERCONNECTÉS POUR LA BIOLOGIE QUANTITATIVE ET LES ÉTUDES DE PHARMACOLOGIE

EDINGTON ET AL.

Scientific reports, publié en ligne le 14/03/2018, www.nature.com/scientificreports

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-22749-0.pdf>

Les systèmes microphysiologiques (MPS) sont des modèles *in vitro* qui permettent d'étudier le fonctionnement d'organe *in vivo* par l'utilisation de microenvironnements de culture spécialisés, comprenant des matrices 3D et la microperfusion.

Les auteurs présentent une approche de co-culture de MPS différents et multiples liés ensemble physiologiquement, un système ouvert de plateformes microfluidiques compatibles avec l'étude quantitative d'une gamme de composés. Trois plate-formes de conceptions différentes sont testées. Les auteurs

présentent cette étude comme permettant d'illustrer plusieurs conceptions généralisable et des principes opérationnels à mettre en œuvre dans des approches multi-MPS « physiome-on-a-chip » pour la découverte de médicaments

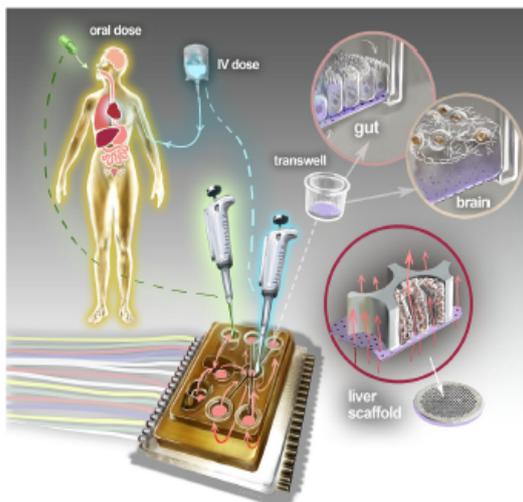
Illustration by Victor O. Leshyk (www.nature.com/scientificreports)

UTILISATION RÉGLEMENTAIRE ET ACCEPTATION DES MÉTHODES ALTERNATIVES D'IDENTIFICATION DES RISQUES CHIMIQUES

P. BROWNE, N. DELRUE, A. GOURMELON

Article sous presse à publier dans *Current opinion in Toxicology* : <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2019.02.003>

Malgré l'extension des méthodes et technologies disponibles pour évaluer la sécurité des risques environnementaux. L'adoption de nouvelles approches et l'acceptation de données alternatives dans des contextes réglementaires ont été relativement lents. Cela peut être dû aux limites réelles des méthodes alternatives, comme à la perception que les méthodes toxicologiques « traditionnelles » basées sur les animaux protègent mieux la santé humaine, bien que



des méta-analyses récentes de grands ensembles de données indiquent le contraire dans certains cas. Les données animales bénéficient souvent d'une plus grande confiance dans les identifications de dangers chimiques que les résultats issus de méthodes alternatives, particulièrement lorsque les données alternatives sont négatives. Plusieurs limitations scientifiques aux méthodes alternatives sont identifiées dans cet articles et les auteurs proposent des approches pour réduire ses limitations et augmenter la confiance en des résultats (particulièrement négatifs). Il est également suggéré que les limites des données animales soient clairement définies afin d'éviter d'imposer aux alternatives non animales des normes de performance et de prédiction irréalistes. Jusqu'à ce que l'industrie chimique puisse être confiante dans l'acceptabilité de données qu'elles soient positives ou négatives, et que les régulateurs soient convaincus que ces données sont de bons prédicteurs de la réponse toxicologique, les tests sur animaux continueront à être utilisés (lorsque cela n'est pas interdit) car ils sont considérés comme étant les méthodes permettant de répondre sans équivoque aux exigences réglementaires.

COLLOQUE DE L'AFSTAL

L'AFSTAL organise son quarante-cinquième colloque à La Rochelle du 2 au 4 octobre 2019, « Origine et devenir de l'animal de laboratoire ».

Les inscriptions sont ouvertes sur le site internet www.colloque-afstal.com

La date limite de soumission des résumés pour un poster ou une communication orale est fixée au vendredi 7 juin 2019.

Les résumés acceptés seront publiés dans le livre du colloque et un prix sera décerné par un jury à la meilleure communication orale ainsi qu'au meilleur poster.

EVÈNEMENTS INTERNATIONAUX

[Are you PREPARED? How to design animal experiments](#), Copenhagen, 19 Mars 2019

[Establishing and Maintaining an Effective Ergonomics Program](#), AALAS webinar, 21 Mars 2019

[Continuing Education Symposium: Toxicology and Pathology](#), Cambridge, 26-28 Mars 2019

[Intensive Course on Biostatistics](#), Milan, 28-29 Mars

[RSPCA meeting: Refinement Strategies for Challenging Procedures](#), Stevenage, 4 Avril 2019

[Microbiota and Gnotobiotic Rodents](#), Milan, 4-5 Avril 2019

[TT2019: The 15th Transgenic Technology Meeting](#), Kobe, 7-10 Avril 2019

[Blood Sampling Techniques & Handling of Blood Samples](#), Copenhagen, 11 Avril 2019

[IAT Congress 2019](#), North West England, 9-12 Avril 2019

[35th LAMA/ATA Annual Conference](#), Clearwater Beach, 9-11 Avril 2019

[Applied In Vitro Toxicology Course](#), Bucharest, 14-19 Avril 2019

[Experimental Design](#), London, 15-17 Avril 2019

[Right numbers for animal protocols](#), AALAS webinar, 24 Avril 2019

[Lab Design Conference](#), Orlando, 29 Avril-1 Mai 2019

[Animal Models and Preclinical Research 2019 \(AniMod 2019\)](#), Varadero, 5-9 Mai 2019

[The Management of Genetically Altered Rodent Colonies](#), Milan, 9-10 Mai 2019

[Laboratory Analgesia and Anesthesia: Theory & Practice](#), Copenhagen, 21-22 Mai 2019

[JRC Summer School on Non-Animal Approaches in Science](#), Ispra, 21-24 Mai 2019

[13th Minipig Research Forum \(MRF\)](#), Vienna, 22-24 Mai 2019

[CCAC National Workshop](#), Richmond, 25 Mai 2019

[ZEBRA900: Zebrafish Husbandry Education Short Course](#), Birmingham, Alabama, 4-6 Juin 2019

[CALAS 58th Annual Symposium](#), Richmond, 25-28 Mai 2019

[14th FELASA Congress](#), Prague, 10-13 Juin 2019

[LAWTE Biennial Conference: A Little Less Conversation, A Little More Action: Employing Active Learning Strategies in Animal Welfare and Training](#), Memphis, 24-26 Juin 2019

Directeur de la publication : Philippe HUBERT

Directeur de la rédaction : Laure GEOFFROY

Maquette : Vanessa VEG

FRANCOPA est constitué des représentants des structures suivantes :

ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CEA	Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
FEBEA	Fédération des Entreprises de la Beauté
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFDA	La Fondation Droit Animal, éthique et sciences
MENESR	Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
OPAL	Recherche Expérimentale et Protection de l'Animal de Laboratoire
SIMV	Syndicat de l'Industrie du Médicament Vétérinaire
SPTC	Société de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire
UIC	Union des Industries Chimiques