



ÉDITO par Francelyne MARANO

La Société Européenne de Toxicologie In Vitro (ESTIV), la Société Française de Toxicologie (SFT) et la Société Française de Pharmaco-Toxicologie Cellulaire (SPTC), membre de FRANCOPA ont conjointement organisé le 19^{ème} congrès de l'ESTIV, ESTIV 2016 « In Vitro Toxicology for Human Safety Assessment » à Juan-

les-Pins du 17 au 20 Octobre 2016. Il a réuni plus de 400 personnes, chercheurs du monde entier et industriels qui ont partagé pendant trois jours les avancées les plus récentes des recherches sur la toxicologie *in vitro* et *in silico* et l'évolution des réglementations, en particulier européennes. Le congrès ESTIV 2016 a permis aux toxicologues académiques, des industries pharmaceutiques, cosmétiques, chimiques et agro-chimiques et des CRO, de se rencontrer, d'échanger des informations et de se former aux nouvelles approches *in vitro*.

Le programme scientifique était focalisé sur l'utilisation des méthodes *in vitro* pour l'évaluation de la sécurité pour l'homme de produits et substances. L'accent a été mis tout spécialement sur l'utilisation de nouvelles technologies et l'interprétation des méthodes *in vitro* en recherche toxicologique et en évaluation du risque. Il a couvert de nombreux thèmes que nous abordons également dans le cadre des séminaires organisés par FRANCOPA :

- Les technologies émergentes pour les « tissus *in vitro* », en particulier les tests de toxicité d'organes.
- La modélisation et l'approche *in silico* pour l'étude de la biodistribution.
- La toxicité systémique.
- Les nouveaux tests sur les perturbateurs endocriniens.
- Les nouvelles approches *in vitro* de la biopharmaceutique.
- Les évolutions réglementaires (validation, ITS, applications réglementaires).

Trois articles de cette newsletter proviennent de présentations particulièrement innovantes faites au cours de ce congrès et illustrent bien les avancées actuelles dans le domaine des méthodes *in vitro* appliquées à l'évaluation du risque des produits chimiques.

Marc Audebert, chercheur à Toxalim (INRA Toulouse), a développé un test pour l'évaluation du potentiel génotoxique et cancérigène de nouvelles molécules qui découle des recherches fondamentales sur les mécanismes de lésion / réparation de l'ADN. Avec son équipe, il a mis au point un nouveau test de génotoxicité sur des cellules humaines, basé sur la détection de la phosphorylation de l'histone H2AX (nommée alors γ H2AX) qui est liée à la présence de cassures double brin dans l'ADN, test en cours de validation à l'ECVAM et l'OCDE et qui devrait permettre une meilleure prise en compte de ces risques que les tests actuels.

Anne Riu, Alina Crudu, Nathalie Alepée, Reine Note (L'Oréal) montrent l'importance de l'intégration des données, permises grâce à la biologie systémique pour une bonne évaluation des risques en particulier en cosmétologie. Leur article montre clairement que la spécificité de la biologie

des systèmes est son articulation sur des expertises interdisciplinaires comprenant par exemple, des biologistes, des mathématiciens, des informaticiens ou encore des ingénieurs.

Odetta Prat illustre l'intérêt d'utiliser des modèles *in vitro* se rapprochant le plus possible de l'organe pour étudier la reprotoxicité des mélanges de substances. Par exemple, la culture *ex vivo* de tubes séminifères de rat permet l'évaluation de l'impact de produits chimiques sur la spermatogénèse et la compréhension de leur mécanisme d'action.

Ces articles illustrent bien le dynamisme de la recherche fondamentale et appliquée dans ce domaine et le comité éditorial de FRANCOPA remercie chaleureusement les auteurs.

A LA UNE

MÉTHODE ALTERNATIVE DE CARACTÉRISATION DU POTENTIEL GÉNOTOXIQUE ET CANCÉRIGÈNE DES PRODUITS CHIMIQUES

Dr. Marc AUDEBERT

Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, UPS, Toulouse, France
Contact : marc.audebert@inra.fr

Du fait des différences inter-espèces (métabolisme, réparation de l'ADN...), la validité des tests sur les animaux pour prédire des effets chez l'Homme peut être remise en question. De par la directive REACH, il est demandé de développer des méthodes alternatives *in vitro* minimisant le recours à l'animal, permettant de caractériser rapidement et efficacement les potentiels génotoxiques et cancérigènes des milliers de composés chimiques mis sur le marché annuellement. La toxicologie génétique, ou génotoxicité, est l'étude des dommages causés par un agent physique ou chimique, à la molécule d'ADN ou aux composés cellulaires associés (fuseaux mitotiques). Les agents génotoxiques participent à l'initiation du processus de cancérogenèse en introduisant dans l'ADN des lésions, transmissibles au génome des cellules filles lors de la division cellulaire.

Des tests de mesure de la génotoxicité *in vitro* ont été développés avec des cellules comme alternatives au test de cancérogenèse chez les rongeurs. Le plus ancien est le test d'Ames, basé sur l'apparition de bactéries mutées. Le plus couramment utilisé sur des cellules de mammifère est le test du micronoyaux (MN). Ces tests sont réglementaires mais ne sont pas suffisamment fiables et conduisent à des résultats difficilement extrapolables à l'Homme. Particulièrement, ces tests ne permettent pas de prendre en compte correctement la biotransformation des molécules mères, qui est souvent impliquée dans la production d'intermédiaires chimiquement réactifs, susceptibles de réagir avec

l'ADN, malgré l'utilisation de fractions subcellulaires de foie de rongeurs contenant les principales enzymes du métabolisme (S9). Ils ne permettent donc pas une évaluation satisfaisante du potentiel cancérigène des composés testés et c'est pourquoi, notamment dans les industries chimiques et pharmaceutiques, un test de cancérogénèse est systématiquement réalisé.

Parmi les différents dommages à l'ADN, il est possible de mettre en évidence l'apparition de cassures double-brin. Ces dommages sont les plus délétères pour la cellule et s'ils ne sont pas réparés correctement, ils peuvent conduire à un processus de cancérogenèse. De plus, la réparation de ces lésions peut aboutir à des mutations. Au sein de l'équipe MeX de l'unité TOXALIM UMR1331 INRA, nous avons mis au point un nouveau test de génotoxicité sur des cellules humaines, basé sur la détection de la phosphorylation de l'histone H2AX (nommée alors γ H2AX) qui est liée à la présence de cassures double brin dans l'ADN. Ces cassures peuvent être directes ou faire suite à l'arrêt de la fourche de réplication de l'ADN par différentes lésions notamment des adduits, des cassures simple brin et certaines bases modifiées. De ce fait, la phosphorylation de l'histone H2AX peut être considérée comme une indication globale de la génotoxicité d'un composé. De plus, la phosphorylation de cette histone a été démontré *in vivo* dans des cellules précancéreuses.

L'utilisation de ce test nous a permis de démontrer le potentiel génotoxique de nombreux contaminants (pesticides, amines aromatiques polycycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, plastifiants, bactéries pathogènes, mycotoxines, eaux, matières premières d'industrie...). La validation de cette méthode a été réalisé sur des cellules hépatiques humaines HepG2, métaboliquement compétente, avec la liste des 62 composés préconisés par l'European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM) pour l'évaluation des nouveaux tests de génotoxicité. Cette étude nous a permis de conclure que le test γ H2AX permettait de détecter des composés avec différents modes d'action génotoxique (adduits à l'ADN, stress oxydant, agents alkylants, agents aneugènes) avec une grande sensibilité et spécificité comparé aux tests génotoxiques utilisés actuellement.

Nous avons ensuite réalisé une autre étude avec d'autres lignées cellulaires humaines et d'autres composés cancérigènes. Nous démontrons que sur les 38 composés cancérigènes testés, 95 % sont correctement prédits par la méthode γ H2AX contre seulement 71 % pour le test d'Ames. De plus, l'utilisation de lignées cellulaires humaines avec des potentiels de métabolisation différents, nous permet de déterminer l'implication (ou pas) des enzymes de biotransformation cellulaire dans l'effet observé sans avoir à recourir à l'utilisation de fraction cellulaire issue de rongeur.

¹ Histones : protéines étroitement associées à l'ADN permettant la compaction de celui-ci sous forme de chromosome dans le noyau cellulaire.

En plus de mettre en évidence les potentiels génotoxiques des composés testés, il est maintenant demandé d'établir leur mode d'action génotoxique (aneugène² ou clastogène³). Les tests du MN ou γ H2AX ne permettent pas de faire cette distinction. Nous avons mis au point une amélioration de notre test γ H2AX avec en plus la quantification de la phosphorylation de l'histone H3 (pH3). L'ajout de ce biomarqueur nous a permis de proposer une nouvelle stratégie de criblage haut-débit des composés basée sur l'analyse de deux biomarqueurs (γ H2AX et pH3)

dans plusieurs lignées cellulaires humaines. Nous avons démontré que cette stratégie permettait de discriminer efficacement les composés aneugènes et clastogènes d'une part, des composés cytotoxiques d'autre part, ainsi que de déterminer l'implication du métabolisme dans l'effet observé.

Cette nouvelle stratégie d'évaluation du potentiel génotoxique des produits chimiques s'inscrit pleinement dans la démarche REACH de réduction de l'utilisation des animaux de laboratoire par l'utilisation de méthodes alternatives *in vitro*. Sa validation au

niveau internationale auprès de l'ECVAM et de l'OCDE devrait permettre à terme une réelle avancée dans la diminution de l'utilisation de rongeurs pour des tests de cancérogénèse.

BIBLIOGRAPHIE

- Khoury, L., Zalko, D. and Audebert, M. (2016) Complementarity of phosphorylated histones H2AX and H3 quantification and different cell lines for genotoxic screening. *Archives of Toxicology* 90(8):1983-95.
- Khoury, L., Zalko, D. and Audebert, M. (2016) Evaluation of four human cell lines with distinct biotransformation properties for genotoxic screening. *Mutagenesis*, 31(1):83-96.
- Khoury, L., Zalko, D., and Audebert, M. (2013). Validation of high-throughput genotoxicity assay screening using gammaH2AX in-cell western assay on HepG2 cells. *Environ Mol Mutagen* 54, 737-746.

² Aneugènes : composés induisant une modification du nombre de chromosomes (quantitatif).

³ Clastogènes : composés induisant une modification de la séquence d'ADN des chromosomes (qualitatif)

BIOLOGIE DES SYSTÈMES : NOUVELLE APPROCHE POUR APPRÉHENDER LA TOXICITÉ SYSTÉMIQUE

Anne RIU, Alina CRUDU, Nathalie ALEPÉE, Reine NOTE

L'Oréal, Recherche et Innovation, Aulnay-sous-Bois, France

Depuis plusieurs décennies, l'industrie ainsi que les laboratoires académiques ont anticipé la réglementation européenne interdisant l'utilisation des animaux de laboratoire pour les ingrédients cosmétique en Mars 2013, en développant des méthodes alternatives *in vitro* au test animal. En effet, la première méthode alternative validée par l'OCDE adressant la question de la photo-toxicité de xénobiotiques remonte au début des années 2000.

L'entrée actuelle dans la révolution digitale entraîne la naissance de nouveaux domaines scientifiques comme notamment la biologie des systèmes qui, contrairement au réductionnisme consistant à segmenter les modèles complexes tel qu'un organisme entier en petites entités isolées, permet d'étudier dans le temps et dans diverses conditions, la structure et la dynamique des fonctions cellulaires dans son ensemble [1]. Un des premiers grands pas a été réalisé en 2013 dans la communauté de la biologie des systèmes à la suite de l'introduction par l'équipe de Bernhard Palsson d'une nouvelle méthode mathématique, le « Flux Balance analysis » ou l'analyse de l'équilibre des flux, pour simuler les activités métaboliques cellulaires permettant ainsi d'étudier le comportement cellulaire dans son ensemble [2].

La spécificité de la biologie des systèmes est son articulation sur des expertises interdisciplinaires comprenant par exemple, des biologistes, des mathématiciens, des informaticiens ou encore des ingénieurs, comme cela est illustré dans la figure 1. Le travail collaboratif de tous ces experts et surtout leur objectif commun de pouvoir prédire comment s'opèrent les changements cellulaires dans le temps et dans des conditions diverses, pourront permettre de résoudre des problématiques biologiques complexes. Ces méthodes intégrées peuvent être utilisées pour développer de nouvelles solutions en Médecine [3-5], en recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique [6] ou cosmétique afin de prédire l'effet d'une nouvelle molécule sur le corps humain. Par exemple, Hood et associés ont décrit, dans une étude publiée en 2012, une méthode intégrée révolutionnaire pour une médecine prédictive, préventive, personnalisée et participative, permettant d'anticiper les traitements pour les patients avant l'apparition de symptômes [3].

CONSTRUIRE UNE APPROCHE EN BIOLOGIE DES SYSTÈMES

L'objectif de développer un modèle en biologie des systèmes est de :

- Acquérir/développer de la connaissance et mieux comprendre les mécanismes biologiques et nouvelles perspectives biologiques,
- Prédire le comportement global des réseaux biologiques à différents niveaux : moléculaires, cellulaires, tissulaires, etc...
- Générer de nouveaux paradigmes.

Pour développer un modèle de simulation en biologie des systèmes, il est nécessaire de construire un pipeline autour des trois expertises majeures qui sont la biologie, les solutions technologiques et les calculs appropriés. Après avoir identifié les expertises nécessaires au bon développement du modèle, il s'en suit une approche en 3 étapes incluant une cartographie des connaissances, la génération des données expérimentales et la modélisation mathématique.

Une fois l'effet biologique défini, la cartographie des connaissances est établie à partir de la littérature se référant au sujet. Cette cartographie ou AOP (Adverse Outcome Pathway) consiste en une succession linéaire d'évènements clés, commençant généralement par un évènement

moléculaire initiateur, représentant le mécanisme mis en jeu pour atteindre l'effet néfaste d'intérêt. Les données expérimentales relatives aux évènements clés identifiés sont ensuite générées en sélectionnant des technologies appropriées. Ces technologies peuvent s'appuyer sur de simples tests *in vitro* réalisés à des temps et cinétiques donnés, visant spécifiquement une cible biologique, comme sur des approches plus globales telles que des données de transcriptomique,

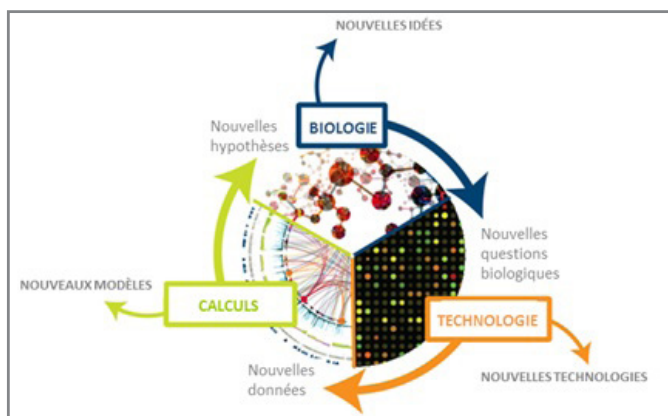


Figure 1. Représentation schématique de l'articulation interdisciplinaire requise en biologie des systèmes. Adaptée de Institute of Systems Biology of Seattle, USA.

de protéomique ou encore de métabolomique. Les données mesurées sont enfin compilées dans un modèle mathématique dans lequel sont implémentés des équations et des paramètres spécifiques à chaque réaction biologique. De cette approche résulte un modèle de simulation représentant l'évolution dynamique d'un système biologique dans son ensemble.

Cet exemple de pipeline peut être aisément adapté dans le cadre de l'évaluation du risque afin de prédire l'impact biologique global après exposition à un xénobiotique et notamment pour l'évaluation de la toxicité systémique à doses répétées.

UN EXEMPLE D'APPLICATION

Dans un but d'enrichir leur recherche et développement par des processus d'innovation digitale, de nombreuses industries pharmaceutiques et cosmétiques se sont lancées dans l'appropriation de ces nouvelles méthodes intégrées de biologie des systèmes notamment pour adresser la question

de la toxicité systémique. Ces initiatives se concentrent particulièrement sur la génération et la caractérisation des méthodes prédictives capables de reproduire de manière quantifiable la fonctionnalité d'organes cibles.

Quand il est question de toxicité systémique, un des premiers défis à relever est de prédire la toxicité hépatique. En effet, le foie est largement décrit comme étant un des organes cibles principaux lorsqu'un organisme est exposé à un xénobiotique de manière chronique [7]. Récemment, le Hamner Institute for Health Sciences a démontré l'utilisation des approches de biologie des systèmes dans deux études consécutives publiées en 2014 et 2015 pour prédire la toxicité hépatique ou plus précisément la « drug-induced liver injury » (DILI). Les modèles développés, appelés respectivement DILIsym et MITOsym, reposent sur la combinaison de données pharmacocinétiques *in vivo* et de données mécanistiques obtenues *in vitro* [8,9]. En considérant que les processus d'altération mitochondriale (organelle présente de façon ubiquitaire dans les cellules) est un des mécanismes biologiques sous-jacents à l'hépatotoxicité, nous avons initié un projet en collaboration avec le Pr. H. Kitano (the Systems Biology Institute, Japan) pour développer un modèle mathématique dynamique qui permettrait à terme de prédire, pour une molécule d'intérêt, la dose à la frontière entre la réponse adaptative et la réponse toxique, ciblant principalement la stéatose et la nécrose hépatique.

Dans un premier temps, une cartographie de la mitochondrie décrivant les événements clés des mécanismes d'altération mitochondriale entraînant la stéatose et la nécrose hépatique a donc été élaborée. Cette cartographie a ensuite été traduite en modèle mathématique dynamique à partir de l'implémentation de chaque réaction en équations et paramètres mathématiques. Puis, pour construire le modèle, les données expérimentales décrivant chaque événement clé de la cartographie mitochondriale ont été générées sur des cellules HepaRG après 2, 7 et 12 jours de traitement (Mitologics testing service) avec 6 hépatotoxiques connus : l'acide valproïque, l'amiodarone, la troglitazone, l'acetaminophène (ou paracétamol), la stavudine et la thapsigargine. Le mécanisme d'hépatotoxicité de ces six molécules pharmaceutiques est associé à une perturbation de l'homéostasie énergétique de la cellule après exposition chronique ou aigue. Les données expérimentales générées et considérées comme des paramètres clés pour la modélisation comprennent des mesures de viabilité cellulaire, de production d'ATP/ADP (une des sources énergétiques pour la cellule), de perte du potentiel mitochondrial et de la quantification de l'ADN mitochondrial.

Les paramètres du modèle de simulation dynamique ont été fixés en utilisant des techniques d'optimisation mathématiques pour reproduire les données expérimentales obtenues. Ces données ont été utilisées pour mieux superviser les différences entre les mesures prédites et expérimentales. Le meilleur modèle, c'est-à-dire celui qui a capturé la plus petite différence entre mesures expérimentales et prédites, a ainsi été sélectionné. Les résultats préliminaires de simulation dynamique de nécrose hépatique sur 12 jours d'exposition cellulaire à l'acide valproïque et l'amiodarone sur les paramètres combinés de viabilité cellulaire, production d'ATP/ADP et perte du potentiel mitochondrial, sont très prometteurs. Ces résultats donnent suite à de nouvelles étapes

qui vont consister 1) à valider le modèle développé avec de nouveaux composés et 2) d'affiner le modèle en y intégrant des mesures expérimentales additionnelles couvrant à la fois des événements toxiques ou compensatoires décrits dans l'AOP proposée. Une fois ces étapes validées, ce modèle pourrait enrichir le pipeline des méthodes alternatives et prédictives de L'Oréal pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kitano H. "Systems biology: A Brief Overview". Science. (2002).
- [2] O'Brien EJ, Lerman JA, Chang RL, Hyduke DR, Palsson BO. Genome-scale models of metabolism and gene expression extend and refine growth phenotype prediction. Mol Syst Biol. (2013) 9: 693.
- [3] Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. Biotechnol J. (2012) 7(8): 992.
- [4] Zinovyev A, Fourquet S, Tournier L, Calzone L, Barillot E. Cell death and life in cancer: mathematical modeling of cell fate decisions. Adv Exp Med Biol. (2012) 736:261.
- [5] Hird N, Ghosh S, Kitano H. Digital health revolution: perfect storm or perfect opportunity for pharmaceutical R&D? Drug Discov Today (2016) 21(6):900.
- [6] Sturla SJ, Boobis AR, FitzGerald RE, Hoeng J, Kavlock RJ, Schirmer K, Whelan M, Wilks MF, Peitsch MC. Systemic toxicology: from basic research to risk assessment. Chem Res Toxicol. (2014)27(3):314.
- [7] Vinken M, Pauwels M, Ates G, Vivier M, Vanhaecke T, Rogiers V. Screening of repeated dose toxicity data present in SCC(NF)P/SCCS safety evaluations of cosmetic ingredients. Arch Toxicol. (2012) 86(3): 405.
- [8] Woodhead JL, Yang K, Siler SQ, Watkins PB, Brouwer KLR, Barton HA, Howell BA. Exploring BSEP inhibition-mediated toxicity with a mechanistic model of drug-induced liver injury. Front Pharmacol. (2014) 7(5):240.
- [9] Yang Y, Nadanciva S, Will Y, Woodhead JL, Howell BA, Watkins PB, Siler SQ. MITOsym®: a mechanistic, mathematical model of hepatocellular respiration and bioenergetics. Pharm Res (2015) 32:1975.
- [10] Crudu A, Note R, Riu A, Fromenty B, Ouedraogo G, Perin O, Jager S, Gomes C, Teissier S, Suzuki I, Fujita K, Matsuoka Y, Ghosh S, Kitano H. A mechanism-based hepatotoxicity simulation model to capture dose-dependent cell death dynamics in response to the drugs amiodarone and valproate (2016) SOT 55th Annual Meeting and ToxExpo, 13-17 March, New Orleans, LA and ESTIV 2016 Juan-les- Pins 17-20th October.
- [11] Note R, Crudu A, Riu A, Porceddu M, Pertuiset C, Buron N, Borgne-Sanchez A and Teissier S - Exploration of drug-induced mitochondrial toxicity mechanisms on hepatic mitochondria and cultured cells (2016) SOT 55th Annual Meeting and ToxExpo, 13-17 March, New Orleans, LA and ESTIV 2016 Juan-les- Pins 17-20th October.

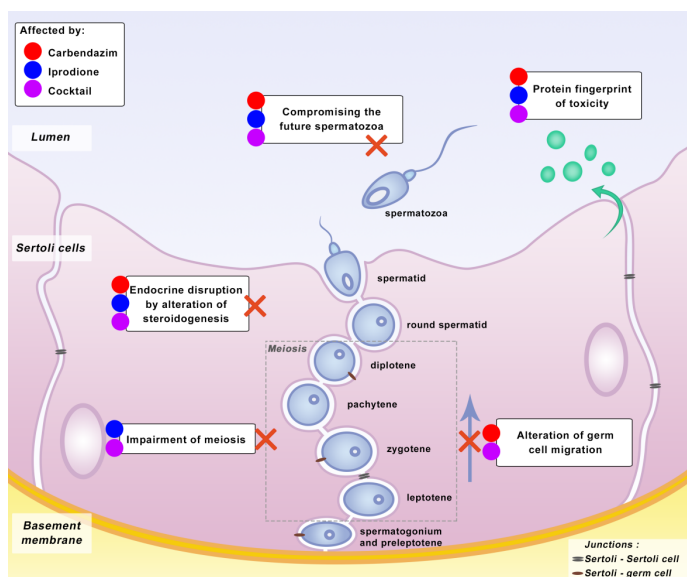
Ce travail a été possible grâce à toutes les expertises internes et aux collaborations externes avec le Dr. B. Fromenty (Unité INSERM 991) pour la construction de la cartographie mitochondriale, The Systems Biology Institute, SBI de Tokyo pour la partie calcul et modélisation mathématiques et Mitologics pour la génération des données expérimentales.

PESTICIDES TOXIQUES POUR LA REPRODUCTION

Odette PRAT

CEA, Direction de la Recherche Fondamentale, BIAM-Marcoule, Bagnols-sur-Cèze, France

Dans le numéro spécial des Cahiers de la Recherche pour les dix ans du PNR EST, l'ANSES livre les résultats d'une étude réalisée avec le carbendazime et l'iprodione, seuls et en mélange, représentant deux familles de fongicides classés CMR. Il s'agissait de comprendre les mécanismes d'action toxique de ces substances sur la spermatogénèse grâce à une culture *ex vivo* de tubes séminifères de rat. Ces mécanismes ont été étudiés par profils transcriptomiques et protéomiques et confirmés par observation physiologique.



Coupe d'un tube séminifère indiquant les différents stades de la spermatogénèse et l'impact toxique des différents fongicides

(Source : Odette Prat, CEA/ DRF)

Ce modèle, qui se distingue des modèles fœtaux existants, permet, d'une part, de mimer le passage des toxiques du sang vers les testicules (à travers la barrière hémato-testiculaire) et d'autre part, d'étudier la mise en place de la spermatogénèse au cours de la période post-natale et pubertaire, deux périodes également critiques vis-à-vis des perturbateurs endocriniens. Cette étude a permis ainsi de déterminer les mécanismes de toxicité de ces pesticides sur la spermatogénèse et de définir des gènes et des protéines spécifiquement affectés par ces substances. On a observé que ces polluants agissent comme des perturbateurs endocriniens par action sur les cascades enzymatiques de synthèse stéroïdienne. De plus, le carbendazime perturbe fortement la migration des cellules germinales à l'intérieur de l'épithélium séminifère. Les deux fongicides, seuls ou en mélange, altèrent le déroulement du cycle de la méiose, pouvant conduire à un arrêt de la spermatogénèse et à l'infertilité. Le mélange de ces deux substances est plus toxique que chacune prise séparément, car il déclenche des effets cellulaires plus précocement et à dose plus faible. De plus certaines protéines mises en évidence au cours de cette étude et présentes dans le liquide séminal humain pourraient s'avérer être des biomarqueurs utiles de la dysfonction testiculaire et de l'infertilité.

Pisani, C. et al. *Ex vivo* assessment of testicular toxicity induced by carbendazim and iprodione, alone or in a mixture. *ALTEX* 33(4), 2016: 393-413 doi: 10.14573/altex.1601253 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155993>

A LA RECHERCHE D'ALTERNATIVES ACCEPTABLES AU TEST DE SENSIBILISATION À L'HISTAMINE CHEZ LA SOURIS (HIST) : QU'EST-CE QUI EST POSSIBLE RÉALISABLE ?

Leslie WAGNER, Richard ISBRUCKER, Camille LOCHT and al.

Pharmeuropa bio & scientific notes 2016(04):151, December 2016

L'atelier international sur les alternatives au test murin de sensibilisation à l'histamine pour les vaccins coqueluche acellulaire : « à la recherche d'alternatives acceptables au test murin de sensibilisation à l'histamine (HIST) : Qu'est-ce qui est possible et réalisable ? » s'est tenu les 4 et 5 mars 2015 à Londres, Royaume-Uni. Les participants ont discuté des résultats d'une étude collaborative internationale (BSP114 Phase 2) parrainée par la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et des Soins de Santé (DEQM) afin de déterminer si un essai modifié de cluster induit sur cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) est une alternative appropriée pour remplacer le test HIST. Les participants de l'atelier ont convenu que, la transférabilité du protocole démontrée dans l'étude collaborative, indique qu'un essai standardisé sur cellules CHO est adéquate pour mesurer la toxine PTx pure dans les préparations de référence. Cependant, les fabricants de vaccin doivent encore démontrer que la méthode est valide pour détecter ou mesurer la PTx résiduelle dans leurs produits spécifiques adjuvés. Les deux protocoles modifiés sur cellules CHO inclus dans l'étude (la méthode directe et la méthode indirecte) méritent d'être considérés comme alternative à l'HIST. L'essai CHO, comme une alternative *in vitro* pour la libération de lot du vaccin coqueluche acellulaire (aP), permettrait de réduire le nombre d'animaux utilisés pour les tests de sécurité des vaccins aP. Un plan d'adoption stratégique a été proposé, dans lequel, le test alternatif serait utilisé à des fins de libération en premier lieu, et ensuite, une fois que l'on aurait acquis une confiance suffisante dans sa performance, son utilisation serait étendue aux essais de stabilité.

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 « 2016 » 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 ».

FRANCE

HENRI-MICHEL BAUDET REJOINT LE COMITÉ DE DIRECTION FRANCOPA

M. Henri-Michel BAUDET entre au sein du comité de direction FRANCOPA en remplacement de J-C. NOUET pour représenter la « Fondation Droit Animal, Éthique et Sciences » (LFDA).



Henri-Michel Baudet est Docteur en Médecine Vétérinaire (1984) et titulaire de diverses spécialisations en zootechnie (MSc) et en alimentation animale (CSAAD – INAPG). Après quelques années passées comme assistant chercheur en Ecole Vétérinaire, il a rejoint l'industrie où il a eu un parcours très varié dans l'agro-alimentaire, le médicament vétérinaire et le médicament humain. Depuis 2010, il siège à la CNEA et décline également son expertise en bien-être animal au sein de la cellule AFIS du MENESR, ainsi qu'en tant que membre du Comité Scientifique de la LFDA dont il est le représentant au comité de direction de FRANCOPA.

<http://www.fondation-droit-animal.org/>

PRIX OPAL 2016

Le Prix OPAL a été créé en 2001 afin de récompenser des travaux de thèses originaux de doctorat d'université ou de niveau équivalent, ayant pour thèmes soit la recherche de méthodes substitutives 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.

Le 14 décembre dernier, lors de la séance solennelle de l'Académie nationale de pharmacie tenue comme à l'accoutumée dans la Salle des Actes de la Faculté de pharmacie de Paris Descartes, le Prix OPAL 2016 a été remis à Madame Sophie Ellouk, Maître de Conférences à cette même Faculté, par le professeur Dominique Durand. Le travail qui a été ainsi récompensé porte sur la mise au point de modèles cellulaires 3D permettant d'évaluer *in vitro* l'impact des xénobiotiques et/ou des polluants sur la santé respiratoire. Depuis près d'une dizaine d'années, ce travail a fait l'objet de plusieurs thèses ainsi que de mémoires de master.

COMPTES-RENDUS DES CONFÉRENCES « DROIT ET ÉTHIQUE DE L'ANIMAL »

Les comptes-rendus des conférences des journées « Droit et Ethique de l'animal » tenues les 21 et 22 octobre 2016 sont disponibles en cliquant sur le lien « retranscription » via la page dédiée

<https://sites.google.com/site/droitetethiquedelanimal/ue-debats-ethique-animale/journees-droit-et-ethique-de-l-animal--21-22-oct>

APPEL A CANDIDATURES POUR LE PRIX DE BIOLOGIE ALFRED KASTLER 2017

Le concours 2017 pour le Prix de biologie Alfred Kastler de la Fondation Droit Animal, Éthique et Sciences (LFDA) est ouvert. Les candidatures seront reçues jusqu'au 30 juin 2017.

Ce Prix est destiné à encourager la recherche et l'application de méthodes expérimentales permettant de ne pas utiliser l'animal. Le montant du Prix est fixé à 4 000 €, financé exclusivement par les dons de particuliers, recueillis par la LFDA. Cette année, le concours est également ouvert aux groupes de personnes dans le cas où la méthode présentée a été développée en équipe ; le Prix pourra alors être réparti entre les membres du groupe. Le règlement du Prix est à charger sur le site internet de la LFDA

<http://www.fondation-droit-animal.org/documents/ReglemPrixbiologieKastler.pdf>

EUROPE

CONFÉRENCE EUROPÉENNE « NON-ANIMAL APPROACHES - THE WAY FORWARD »

Les 6 et 7 décembre 2016, la Commission Européenne a organisé une conférence scientifique à Bruxelles afin de promouvoir le dialogue parmi tous les acteurs concernés par les méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Cet événement représente une des quatre actions annoncées par la Commission (*) suite à l'initiative européenne « Stop Vivisection ». A la fin de la conférence le Directeur général pour l'environnement, Daniel Calleja Crespo, a déclaré : « La conférence a inspiré tous les participants à continuer à travailler ensemble. Nous ne sommes peut-être pas d'accord sur chaque étape de la voie à parcourir mais nous sommes d'accord sur l'objectif final : une recherche sans expérimentation animale ».

La conférence a permis un débat parmi tous les acteurs concernés par les méthodes alternatives : chercheurs scientifiques, agences réglementaires, et ONG. Les participants ont participé activement à la discussion autour de questions clés telles que la validité du modèle animal, les potentialités et les limites des alternatives et la recherche fondée sur le niveau de preuve (« evidence-based research »). Lors de la conférence les interventions ont porté sur des sujets à la pointe de la recherche scientifique comme l'imagerie, les cellules souches et les « organes sur puce ».

Les recommandations de la conférence et les présentations seront disponibles via cette page web

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/events_en.htm

(*) Réponse de la Commission à l'initiative européenne « Stop Vivisection »

<http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2015/EN/3-2015-3773-EN-F1-1.PDF>

COLLABORATION ENTRE LE GOUVERNEMENT NÉERLANDAIS ET PETA POUR LA SUPPRESSION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Le gouvernement néerlandais souhaite remplacer l'expérimentation animale dans sa totalité avec l'aide de PETA Royaume-Uni. Le but de cette collaboration est de supprimer tout recours à l'utilisation d'animaux d'ici 2025. Le comité néerlandais pour la protection des animaux utilisés dans la recherche scientifique (NCad) a conçu un programme spécifique pour la mise en place de cette suppression progressive et PETA Royaume-Uni a soumis un rapport

<http://www.petafrance.com/espace-media/le-gouvernement-neerlandais-travaille-la-suppression-progressive-de-l'expérimentation-animale-avec-laide-de-peta-royaume-uni/>

<https://english.ncadierproevenbeleid.nl/>

VIDEO PROJET SEURAT-1 « SAFETY EVALUATION ULTIMATELY REPLACING ANIMAL TESTING »

Lors de la conférence sur les alternatives à l'expérimentation animale organisée en décembre 2016 par la Commission Européenne, l'ensemble de projets de l'initiative scientifique SEURAT-1 a présenté une vidéo détaillant sa réalisation et impact. La vidéo peut être visionnée sur le site de SEURAT-1 <http://www.seurat-1.eu/>

LA SOCIÉTÉ « MAX PLANCK » ADOPTE UN LIVRE BLANC SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

La société allemande « Max Planck » pour le développement des sciences a adopté une déclaration de principe (« livre blanc ») sur l'utilisation d'animaux en recherche fondamentale. Ce document propose une série de mesures visant à établir le meilleur compromis possible entre l'obligation de protéger les animaux utilisés pour la recherche et la nécessité d'effectuer des recherches afin de mieux comprendre les processus biologiques qui maintiennent les organismes en vie.

Ces mesures comprennent :

- le renforcement de la culture du bien-être animal,
- une transparence vis-à-vis du grand public,
- une recherche visant à la mise en place de la règle des 3R,
- une recherche sur les conditions de vie des animaux, leur conscience, leur comportement social et leur perception de la douleur,
- une formation en éthique animale pour toutes les personnes qui travaillent avec les animaux de laboratoire.

<https://www.mpg.de/10930951/white-paper-animal-research>

PRODUITS COSMÉTIQUES ET EXPÉRIMENTATION ANIMALE EN SUISSE

Le gouvernement suisse a officiellement interdit la vente de produits cosmétiques contenant des ingrédients testés sur les animaux.

<https://chemicalwatch.com/register?o=52032&productID=1&layout=main>

3Rs : LE POTENTIEL DES TISSUS HUMAINS

Dans son récent article, la directrice du centre britannique NC3Rs attire l'attention sur le potentiel de remplacement lié à l'utilisation de tissus humains (y compris les tissus éliminés lors d'interventions chirurgicales et les prélèvements post-mortem).

<https://www.nc3rs.org.uk/news/3rs-potential-human-tissue-%E2%80%93-funding-highlight-notice-2017>

BIO-IMPRESSON TRIDIMENSIONNELLE DE LA PEAU HUMAINE

Une recherche scientifique récemment publiée dans la version électronique de la revue scientifique « Biofabrication » démontre, pour la première fois, qu'avec la nouvelle technologie d'impression 3D, il est possible de produire une peau humaine adéquate. L'un des auteurs, José Luis Jorcano, professeur au Département de bioingénierie et ingénierie aérospatiale de l'UC3M et chef de l'Unité mixte CIEMAT / UC3M en génie biomédical, souligne que cette peau « peut être transplantée aux patients ou utilisée pour tester l'effet des produits chimiques »

<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/9/1/015006/meta>

RÉDUCTION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE : LE POTENTIEL DES LARVES DU PAPILLON DE LA RUCHE

Le nombre de mammifères utilisés dans l'expérimentation animale pourrait être réduit de façon significative grâce aux larves de *Galleria mellonella* (communément appelé « papillon de la ruche »). Une subvention de l'initiative « CRACK-IT » financera une collaboration entre les entreprises britanniques Demuris et BioSystems Technologies pour déterminer les niveaux d'efficacité et toxicité de nouveaux antibiotiques

<https://phys.org/news/2017-01-mammal-moth-larvae.html>
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123948052000026>

FUTURE TOX III

Le compte-rendu du séminaire « Futur Tox III » qui a eu lieu en Novembre 2015 a été publié dans la revue « Toxicological Sciences ». Ce séminaire était focalisé sur le criblage *in vitro* à haut débit, et les méthodes *in silico*. L'article en question décrit aussi deux exemples d'application de nouveaux concepts toxicologiques au sein d'agences réglementaires. Notamment, les auteurs décrivent les opportunités offertes par les concepts d'exposome et « chemins de l'effet néfaste » (AOP, « Adverse Outcome Pathways »).

<https://academic.oup.com/toxsci/article-lookup/doi/10.1093/toxsci/kfw194>

STATISTIQUES EUROPÉENNES SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

L'article 54(2) de la directive 2010/63 demande aux Etats membres de l'union Européenne de publier les statistiques sur l'utilisation d'animaux pour des finalités scientifiques. La page web de la Commission Européenne qui regroupe les contributions des États Membres a été mise à jour en janvier 2017.

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/member_states_stats_reports_en.htm

LE CENTRE BRITANNIQUE NC3RS A ATTRIBUÉ SEPT BOURSE D'ÉTUDES

Sept bourses d'études viennent d'être attribuées à des jeunes chercheurs par le centre britannique NC3R :

- Organoïdes,
- Comportement des souris,
- Modèles *in vitro* pour l'étude de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique,
- Cellules souches pour l'étude de la leucémie et des maladies neurodégénératives,
- Développement de réacteurs pour le micro-environnement tumorale.

<https://www.nc3rs.org.uk/news/seven-new-nc3rs-fellowships-announced>

ALTERNATIVE *IN VITRO* POUR L'ANALYSE DES VACCINS CONTRE LA RAGE

Un article vient d'être publié dans la revue « Vaccine » concernant les résultats d'une étude collaborative sur les vaccins contre la rage. Cette étude a été réalisée dans le cadre de l'EPA (European Partnership for Alternatives to Animal Testing) afin de vérifier la faisabilité d'utiliser une méthode *in vitro* (ELISA) pour remplacer le test *in vivo* NIH. L'article est consultable en ligne sur le site web de « Vaccine ».

www.elsevier.com/locate/vaccine

INTERNATIONAL

COMPTE-RENDU DE L'ATELIER INTERNATIONAL SUR LES MÉTHODES ALTERNATIVES POUR LA TOXICITÉ AIGUË

Les participants à atelier sur les méthodes alternatives pour la toxicité aiguë organisé par les « National Institutes of Health » américain ont formalisé leurs conclusions dans un article publié dans la revue « Toxicology in vitro ». Cet article souligne la nécessité de comprendre les mécanismes de la toxicité aiguë et il établit une feuille de route et une stratégie pour accomplir des progrès à court terme

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233317300048>

L'UNIVERSITÉ DE LA COLOMBIE-BRITANNIQUE (UBC, VANCOUVER)

Pour la sixième année consécutive, l'UBC a publié des données sur les animaux utilisés pour les activités de recherche de la prestigieuse université. L'UBC est l'une des deux seules universités canadiennes qui publient annuellement leurs statistiques sur l'utilisation des animaux. Les données ont été recueillies pour le rapport annuel de l'UBC, remis au Conseil canadien pour la protection des animaux (CCPA), une organisation nationale qui supervise l'utilisation éthique des animaux pour les activités scientifiques.

« Toutes les recherches impliquant des animaux à l'Université de la Colombie-Britannique visent à améliorer la santé humaine et animale », a déclaré Helen Burt, vice-présidente de l'UBC. « Nos étudiants, notre personnel et nos professeurs se sont engagés pour mettre au point des méthodes de recherche qui réduisent, affinent et remplacent l'utilisation des animaux chaque fois que possible ».

Lorsque le remplacement par des modèles alternatifs n'est pas possible, l'UBC encourage une réduction du nombre d'animaux utilisés, grâce à une conception rationnelle des expériences et à un raffinement continu au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles technologies de recherche.

Les procédures doivent être examinées et approuvées par le Comité de protection des animaux de l'université, avec une adhésion publique et universitaire. Toutes les propositions de recherche sur les animaux sont examinées par des comités d'éthique composés d'experts en recherche, de vétérinaires agréés et de représentants de la communauté. En plus des statistiques, l'UBC offre une visite virtuelle de ses installations dédiées aux animaux.

<https://animalresearch.ubc.ca/>

ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES EN CHINE

L'agence chinoise des produits alimentaires et médicamenteux (CFDA) est en train d'examiner une évolution du cadre réglementaire pour les produits cosmétiques qui transposerait l'enregistrement de certains types de cosmétiques fabriqués en Chine du niveau national au niveau provincial et confierait la responsabilité des évaluations toxicologiques aux entreprises qui pourraient choisir de ne pas utiliser d'animaux

<http://www.peta.org.uk/blog/animal-testing-in-china-an-update/>

LES LAURÉATS DE L'ÉDITION 2016 DU PRIX LUSH

Les lauréats de l'édition 2016 du Prix Lush représentent 20 projets et 11 pays différents. Pour la première fois depuis sa création le prix Lush a récompensé des lauréats de Chine, de la Corée du Sud et du Moyen-Orient. Les prix ont été présentés lors de cérémonies distinctes à Londres, Vancouver et Séoul. Catégories récompensées :

Lobbying

- Institut brésilien 1R et l'organisation indienne « People for animals »

Sensibilisation du grand public

- Organisation chinoise Vshine

Science

- Dr. Daniele Zink et Dr. Lit-Hsin Loo (Singapour) pour le développement de méthodes alternatives pour l'évaluation de la toxicité rénale.
- Prof. Marcel Leist (Allemagne) pour le remplacement des expérimentations animales par des tests *in vitro* sur cellules humaines (effets sur le développement neuronale).

Formation

- Entreprise « Kirkstall » (Royaume-Uni) pour ses programmes de formation sur les cultures cellulaires.
- Organisation IAVA (Iran) pour ses efforts pédagogiques auprès des universitaires.

Jeunes chercheurs

Treize jeunes chercheurs ont été récompensés par leurs efforts dans le domaine des méthodes alternatives et notamment des méthodes *in vitro*.

<http://lushprize.org/2016-prize/2016-prize-winners/>

RAPPORT SUR LES APPROCHES ALTERNATIVES POUR LA TOXICITÉ SYSTÉMIQUE AIGÜE

Le rapport décrivant les conclusions de l'atelier international d'experts intitulé « Approches alternatives pour l'identification de la toxicité systémique aiguë : passer de la recherche aux tests réglementaires » a été publié aujourd'hui dans la revue Toxicology In Vitro.

L'atelier s'est concentré sur l'élaboration d'une stratégie de réduction et de remplacement de l'utilisation des animaux dans les essais de toxicité systémique aiguë, et les recommandations comprenaient la collecte de données de référence de haute qualité, l'éducation sur l'utilisation et l'interprétation des méthodes de test sans animal et l'harmonisation mondiale. Le travail de mise en œuvre des recommandations est en cours.

[1485373633611_31099_dir=ltr>Alternative approaches for identifying acute systemic toxicity: Moving from research to regulatory testing](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373633/)

TESTS PAR INHALATION : APPELS A PROJETS POUR LE SYSTÈME VITROCELL®

Le consortium scientifique de l'organisation PETA évaluera et recomposera des projets de recherche qui démontreront l'application du système d'exposition *in vitro* VITROCELL® afin de réduire et remplacer l'utilisation d'animaux lors de tests toxicologiques par inhalation. Le vainqueur recevra le système VITROCELL® (valeur = 100 000 \$).

Date butoir : 30 mars 2017.

www.piscltd.org.uk/vitrocell-prize

ÉVÈNEMENTS

DIXIÈME CONGRÈS MONDIAL SUR LES 3R

Le dixième congrès mondial sur les 3R (WC10) aura lieu aux États-Unis à Seattle du 20 au 24 août 2017. Le thème du WC10 sera « les trois R en action » et il se focalisera sur les derniers développements dans les domaines de la réduction, du remplacement, de l'éthique et bien-être animal.

<http://wc10seattle.org/2017/home.aspx>

SÉMINAIRE SUR L'ÉVALUATION SYSTÉMATIQUE EN RECHERCHE ANIMALE

Des études récentes ont illustré le potentiel important des méta-analyses en recherche animale à l'égard du principe des 3R. En effet, ces analyses peuvent favoriser une réduction du nombre d'animaux utilisés en déterminant si des nouveaux tests sont nécessaires et en évitant l'utilisation de modèles non informatifs.

Le centre britannique NC3Rs en collaboration avec le groupe CAMARADES organise un séminaire sur ce sujet à Londres le 30 mars 2017 (<http://www.nc3rs.org.uk/events/systematic-reviews-animal-research-launch-syrf>). Lors de cette rencontre l'application web « Systematic Review Facility » (SyRF) sera présentée aux participants (<http://syrf.org.uk/>)

SÉMINAIRE SUR L'UTILISATION DE TISSUS HUMAINS POUR L'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ CHIMIQUE

Ce séminaire co-organisé par le centre britannique NC3R, SPS (Safety Pharmacology Society) et l'université de Coventry vise à rassembler chercheurs universitaires, PME et industrie pharmaceutique afin de débattre sur l'utilisation de tissus humains pour l'évaluation de la sécurité chimique. Le séminaire aura lieu le 3 mai 2017 à Coventry (Royaume-Uni)

Les objectifs généraux de l'évènement sont :

- Souligner les progrès scientifiques depuis le dernier séminaire sur l'utilisation des tissus humains.
- Débattre sur la valeur prédictive de ces approches *in vitro*.
- Contribuer à la formation des personnes qui travaillent dans le domaine de la sécurité du médicament.

<https://www.nc3rs.org.uk/events/nc3rssafety-pharmacology-society-regional-meeting-use-human-tissues-safety-assessment>

ÉCOLE D'ÉTÉ SUR LES MÉTHODES ALTERNATIVES (16-19 MAI, ITALIE)

Le centre commun de recherche européen (JRC) organise une école d'été à Ispra (Italie) le 16-19 mai 2017 sur l'application de méthodes alternatives lors de l'évaluation du risque chimique. Cet événement est destiné aux étudiants en master ou thèse et, plus généralement, à des jeunes scientifiques.

<https://ec.europa.eu/jrc/en/event/training-course/path-science-protection-human-health-and-environment>

CONFÉRENCE HPRA SUR LES 3R

Le HPRA (<https://www.hpra.ie/>) est l'autorité irlandaise qui assure le suivi de la transposition de la directive 2010/63 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Cette agence organise une conférence sur les 3R le 17 mai 2017 à Dublin. L'objectif de la conférence est de promouvoir la règle des 3R grâce à des interventions dont le contenu donnera aux participants la possibilité d'intégrer cette règle de façon pratique au sein de leurs laboratoires.

Cet événement est essentiellement destiné aux parties prenantes irlandaises mais il reste ouvert à une participation plus élargie afin d'encourager les autres états membres à organiser des événements similaires.

<https://www.hpra.ie/homepage/veterinary/veterinary-news-events/item?t=/hpra-3rs-conference-17th-may-2017-croke-park-dublin&id=23a00726-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>

CAAT ACADEMY : FORMATIONS 2017

« CAAT Academy » propose plusieurs formations en 2017 :

- Juin : modèles *in vitro* pour les yeux et la peau (partie I), outils pour le « read-across », toxicité hépatique et propriétés ADME.
- Septembre : analyses *in vitro* pour la perturbation endocrinienne, extrapolation *in vitro-in vivo* (IVIVE), cultures cellulaires.
- Octobre : outils *in silico*, modèles *in vitro* pour les yeux et la peau (partie II), toxicité rénale.
- Novembre : modèles pulmonaires *in vitro*, Organes sur puce.

<http://www.caat-academy.org/>

COLLOQUE SUR LES AOP (PARIS, 21 JUIN 2017)

La Société de Pharmacologie Toxicologie Cellulaire (<http://sptc-web.fr/>) organise son colloque annuel à la faculté de Pharmacie Paris-Descartes le 21 juin 2017 :

« Adverse outcome Pathway (AOP) : une approche alternative à l'évaluation du risque »

Thèmes : Les AOP et l'évaluation du risque, AOP et allergie cutanée, AOP et cholestase hépatique, AOP et perturbation endocrinienne.

Contact : sptc2017.secretariat@gmail.com

SYMPOSIUM INEXO 2017

Le symposium INEXO 2017 sur les méthodes alternatives « *in vitro* », « *ex ovo* » et « organismes modèles » (ex. *C. elegans*) aura lieu le 7 juillet 2017 à la faculté de pharmacie de Montpellier. Le programme de l'évènement prévoit les sujets suivants :

- Modèles cellulaires,
- Reconstitution et impression 3D de tissus,
- Modèles *ex-ovo* (CAM) et pathologies chroniques,
- Organismes modèles (*C. elegans*, tardigrades, etc)

<https://inexo-2017.sciencesconf.org/>

Directeur de la publication : Philippe HUBERT

Directeur de la rédaction : Enrico MOMBELLI

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 de la santé
CEA	Commissariat à l'Énergie 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

- ISSN en cours -

10