

A  
LA UNE**PRIX DE BIOLOGIE ALFRED KASTLER 2017 DE LA FONDATION DROIT ANIMAL, ETHIQUE ET SCIENCE**

Le XI<sup>ème</sup> prix Alfred Kastler a été attribué à Mohammed Moudjou, Jérôme Chapuis et Vincent Béringue, membres de l'équipe Maco-Assemblages Protéiques et maladie à Prion (MAP2) de l'INRA pour leurs travaux sur la PMCA.

**LA PMCA, SYSTÈME ACELLULAIRE D'AMPLIFICATION DES PRIONS : VERS LA RÉDUCTION, VOIRE LE REMPLACEMENT DE L'UTILISATION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE DANS LE CHAMP DES MALADIES À PRIONS**

**MOHAMMED MOUDJOU, JÉRÔME CHAPUIS ET VINCENT BÉRINGUE**

**Equipe : Maco-Assemblages Protéiques et maladie à Prion (MAP2)**

**Unité de Virologie et Immunologie Moléculaires (VIM)**

**INRA, Université Paris Saclay, 78350 Jouy-en-Josas**

Les Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST), appelées aussi maladies à prions, sont des maladies neurodégénératives provoquant des troubles neurologiques progressifs d'issue inéluctablement fatale. Elles peuvent être d'origine sporadique, génétique ou transmise. Elles touchent l'homme ainsi que de nombreuses espèces animales de rente ou sauvages.

Chez les animaux, le prototype des maladies à prions est la tremblante du mouton (et de la chèvre) décrite au début du XIX<sup>e</sup> siècle. Une autre maladie à prions naturelle rencontrée en Amérique du Nord, et depuis avril 2016 en Europe (Norvège), provoque la maladie du dépérissement chronique (chronic wasting disease, CWD) chez les cervidés. Cette maladie, dont l'expansion est incontrôlable menace la survie de certaines espèces de cervidés. L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), plus célèbre sous le surnom de maladie de la vache folle, est apparue chez les bovins en Grande-Bretagne au milieu des années 1980. Plus de 200 000 cas cliniques ont été déclarés, et 2 à 4 millions de carcasses contaminées sont passées dans l'alimentation humaine. Ces 25 dernières années, l'épidémie de l'ESB a été à l'origine de crises alimentaires et économiques importantes.

Les EST humaines connues sont : le Kuru, apparue chez le peuple des Foré de Papouasie-Nouvelle Guinée à la suite de rites anthropophages ; la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) dont la forme la plus fréquente est sporadique, avec 1,7 cas par million d'individus et par an dans le monde. La forme sporadique touche essentiellement des personnes âgées (moyenne d'âge 65 ans). La MCJ existe également sous forme génétique (syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insomnie fatale familiale (IFF) et iatrogène (greffes d'organes, injections d'hormone de croissance contaminée, implantation d'électrodes). La contamination de l'homme par l'agent de l'Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) a provoqué l'émergence en 1996 d'une nouvelle maladie dite variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Contrairement aux autres MCJ connues, le vMCJ affecte préférentiellement des personnes jeunes (âge moyen 29 ans). On dénombre 178 et 27 cas de vMCJ en Angleterre et en France, respectivement.

Malgré les différentes nomenclatures sous lesquelles elles ont été décrites, ces pathologies sont toutes causées par un agent infectieux de nature protéique et auto-répliquative (proteinaceous infection particle = Prion). Selon la théorie de « la protéine seule » initialement postulée par Stanley Prusiner en 1982, l'agent responsable des EST est constitué d'une forme anormalement structurée (la PrP<sup>Sc</sup> : Sc pour Scrapie, terme anglosaxon de la tremblante) d'une protéine dont la genèse est obtenue par transconformation d'une forme normale de la même protéine (la PrP<sup>C</sup> : C pour cellulaire). Le processus de conversion de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> survient spontanément (formes idiopathiques et génétiques) ou est provoqué par contact avec les assemblages de molécules de PrP<sup>Sc</sup> infectantes. La PrP<sup>Sc</sup> s'accumule préférentiellement dans le système nerveux central sous

forme d'agrégats, induisant spécifiquement une dégénérescence neuronale. Les individus atteints développent des symptômes relatifs à des dysfonctionnements de nature cognitive et motrice qui apparaissent après une période d'incubation relativement longue pouvant atteindre jusqu'à 40 ans chez l'homme. Outre le système nerveux central, La PrP<sup>Sc</sup> peut s'accumuler également dans des tissus périphériques tels les tissus lymphoïdes et les compartiments sanguins (vMCJ). Dans ce dernier cas, le risque de transmission secondaire via la transfusion sanguine est à prendre en considération car réel (4 cas au Royaume-Uni). De plus, une étude récente menée en Angleterre a révélé qu'une personne sur 2000 serait porteur asymptomatique de l'agent du vMCJ.

Dans son acceptation la plus large, le concept prion se définit en tant que transfert auto-entretenu d'une information structurale par l'intermédiaire de changements conformationnels d'une protéine de l'hôte. La survenue de certains événements épigénétiques chez les champignons, le mode de diffusion de protéines mépliées responsables d'autres désordres neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, des phénomènes physiologiques tels que la mémoire à long terme ou la floraison s'appuieraient sur des phénomènes de type prion (Moudjou et Ermonval, Virologie 2010).

Hormis la démonstration de leur caractère infectieux, de nombreux travaux d'intérêts cognitif et appliqué sur les prions de mammifères impliquent la mesure de leur infectiosité par bioessai chez l'animal de laboratoire (souris conventionnelle ou transgéniques, hamsters, primates non humains). Outre la question bioéthique, l'inconvénient majeur de ces bioessais est la durée d'incubation de la maladie qui, chez les rongeurs de laboratoire peut varier entre 2 mois et 2 ans. Pour présenter une valeur au plan statistique, ce type d'expérimentation requiert par ailleurs un grand nombre d'animaux, ce qui représente un coût financier important pour les laboratoires.

Depuis les années 2000, les scientifiques utilisent une alternative expérimentale qui consiste à identifier la présence de la protéine anormale du prion dans les échantillons grâce à une procédure appelée Protein Misfolding Cyclic Amplification (ou PMCA). Cette technique permet d'amplifier d'infimes quantités de la protéine prion anormale présente dans un échantillon donné. Elle a été mise au point par le Dr. Claudio Soto et a permis des découvertes importantes dans le champ des prions, notamment des avancées renforçant l'hypothèse de la « Protéine seule » comme agent responsable des maladies à Prion. La technique PMCA originale consiste en une succession de cycles d'incubation à 37 °C et de sonication, appliquée à un homogénat de cerveau sain contenant la PrP<sup>C</sup>,ensemencée par de très faibles quantités de matériel infecté (homogénats de cerveau, de cellules, de produits sanguins, urine, fèces, liquide céphalorachidien...). Son principe théorique repose sur la capacité de la sonication à fragmenter des agrégats de PrP<sup>Sc</sup> néoformés pour générer de nouveaux noyaux infectieux (seeds,

templates), aboutissant à une augmentation exponentielle de PrP<sup>Sc</sup> par transconformation du substrat PrP<sup>C</sup> (Figure 1). Ce processus de conversion peut être perpétué indéfiniment par dilutions sériées du produit amplifié dans de nouveaux homogénats de cerveaux sains fraîchement préparés. Il est intéressant de souligner ici que l'infectiosité des produits amplifiés par PMCA est équivalente à celle de l'inoculum original issu du cerveau d'un animal infecté en stade terminal (1). Ceci montre une corrélation entre l'activité « seeding/templating » en PMCA et l'infectiosité observée en bioessai ; ce qui fait de la PMCA une méthode de substitution au bioessai pour la mesure de l'infectiosité des échantillons biologiques.

Au laboratoire MAP2 (Macro-Assemblages Protéiques et Maladies à Prion) de l'unité de Virologie et Immunologie Moléculaires (VIM) cis à l'Inra de Jouy en Josas, nous avons dans un premier temps considérablement amélioré la technique PMCA classique utilisant des lysats de cerveaux de souris transgéniques comme source de substrat de PrP<sup>C</sup> normale. La PMCA classique se fait dans des tubes individuels avec 100 µL de lysat de cerveau sain (substrat PrP<sup>C</sup>) et l'équipement dédié à la sonication ne pouvait recevoir qu'une trentaine voire une quarantaine d'échantillons. Nous avons mis au point une nouvelle PMCA dite *mbPMCA* [1] (miniaturized beads-PMCA) plus économe en substrat par échantillon et qui se réalise en microplaque 96 puits (il est possible d'aller jusqu'à 150 puits) (Figure 2). Les gains en économie de lysats de cerveaux de souris sains pour le substrat et en nombre d'échantillons analysés sont non négligeables. La *mbPMCA* passait ainsi à une échelle de quasi-haut débit (avec 2 à 4 sonicateurs). A titre d'exemple, certaines expériences de fractionnement d'échantillons infectieux soit par ultracentrifugation

d'apporter des réponses à cette question pour une douzaine d'échantillons et ceci en trois jours (48h de *mbPMCA* et une journée pour l'analyse). La *mbPMCA* est ainsi appliquée au laboratoire dans divers projets [2-7] et permet d'analyser des dizaines d'échantillons en des temps raisonnables et en réduisant considérablement le nombre de souris utilisées en expérimentation animale. **Notre procédure *mbPMCA* permettra ainsi d'atteindre le 2<sup>ème</sup> R de la règle des 3R en expérimentation animale, celui de Réduire.**

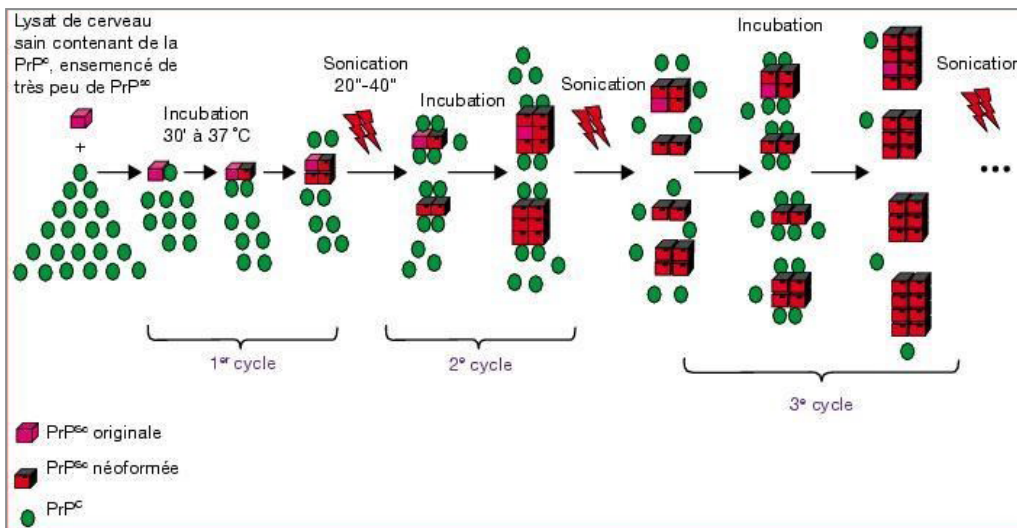


Figure 1. Schéma représentatif de la PMCA classique (Moudjou et Ermonval Virologie 2010)

Nous avons par ailleurs développé au laboratoire des modèles cellulaires exprimant des protéines prion normales de plusieurs espèces animales (ovine, bovine, humaine, hamster, souris, campagnol). Certaines de ces lignées cellulaires sont susceptibles aux prions correspondants. Nous nous sommes alors penchés sur la mise en place d'une *mbPMCA* qui utiliserait, non pas des lysats de cerveaux de souris transgéniques comme source de substrat PrP<sup>C</sup> normale mais des lysats de cellules en culture.

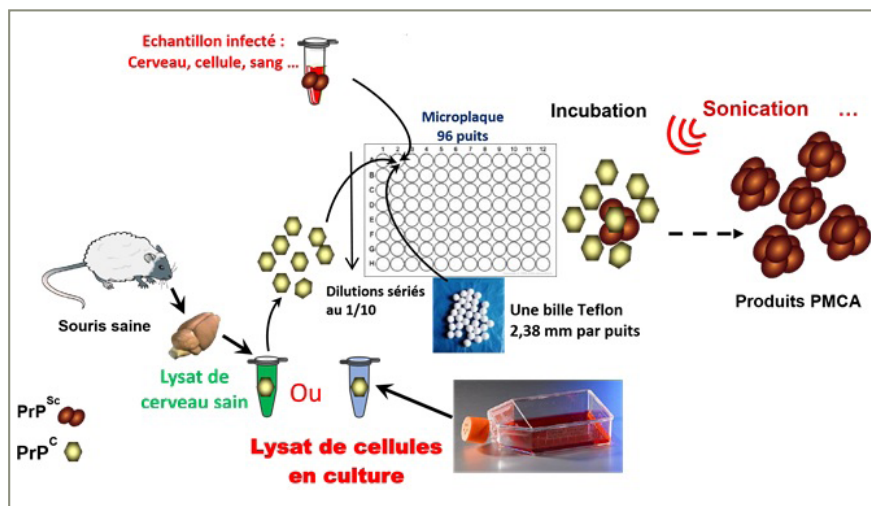


Figure 2. Schéma récapitulatif de la procédure *mbPMCA* utilisant un cerveau de souris transgénique (vert) et la procédure *Cell-based mbPMCA* utilisant des lysats de cellules en culture pour l'amplification des Prions *in vitro*

sur des gradients de sédimentation soit par chromatographie génèrent une dizaine voire une vingtaine d'échantillons. Dans le cas où il est nécessaire de déterminer les titres infectieux d'une dizaine d'échantillons par bioessai, il faudrait pour chaque expérience entre 300 et 400 souris transgéniques. De plus, la durée d'incubation de la maladie peut être très longue pouvant dépasser 1 an (pour des échantillons dilués et donc peu infectieux). Avec le cerveau d'une seule souris transgénique, il est possible, grâce à la *mbPMCA*,

Après plusieurs essais, nous avons réussi à amplifier des prions de la tremblante du mouton, ceux adaptés au hamster et à la souris ainsi que le vCJD en utilisant soit du lysat de cellules en culture uniquement (pour une souche de tremblante du mouton) soit en mélangeant à part égal un lysat de cellule en culture et celui d'un cerveau de souris dite KO pour la PrP (pour les souches de hamster et celle du vCJD). Certaines souches de prion nécessitent probablement des facteurs neuronaux qui sont apportés par le lysat du cerveau de souris KO pour la PrP. Dans ce cas la PrP<sup>C</sup> est apportée par le lysat cellulaire. La sensibilité de la nouvelle PMCA appelée *Cell-based mbPMCA* [8], est quasiment égale à celle obtenue avec la *mbPMCA* utilisant le cerveau sain de souris transgéniques comme substrat de la conversion. Nous avons l'espoir d'arriver à amplifier les souches de prions de différentes espèces en utilisant exclusivement des lysats de cellules en culture, **atteignant ainsi le 3<sup>ème</sup> R de la règle des 3R en expérimentation animale, celui de Remplacer.**

D'un point de vue scientifique et à titre d'exemple d'application cognitive, la nouvelle procédure *Cell-based mbPMCA* nous a permis de démontrer que les parties glycosylées des protéines de prion anormales (c'est-à-dire les sucres attachés naturellement à la protéine PrP<sup>C</sup>) n'étaient pas impliquées directement dans la transmission de ses propriétés pathologiques ; celles-ci étant associées à l'organisation intrinsèque de la particule protéique infectieuse [8].

Le développement de la *Cell-based mbPMCA* facilitera dans l'avenir les investigations sur les maladies à prion en recherches fondamentales, appliquées (décontamination) et dans le domaine du diagnostic humain. En termes bioéthique et pratique, ce procédé constitue une étape prometteuse vers une réduction importante, voire un remplacement de l'expérimentation animale dans le champ des maladies à Prions. Nous espérons aussi l'extrapoler au développement de méthodes d'amplification d'autres marqueurs de maladies neurodégénératives dues à des protéinopathies comme la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson.

Quelques articles scientifiques dans lesquels la mbPMCA ou la Cell-based mbPMCA ont été utilisés :

1. Highly infectious prions generated by a single round of microplate-based protein misfolding cyclic amplification. Moudjou M, Sibille P, Fichet G, Reine F, Chapuis J, Herzog L, Jaumain E, Laferrière F, Richard CA, Laude H, Andréoletti O, Rezaei H, Béringue V. *MBio*. 2013.
2. Reversible unfolding of infectious prion assemblies reveals the existence of an oligomeric elementary brick. Igel-Egalon A, **Moudjou M**, Martin D, Busley A, Knäpple T, Herzog L, Reine F, Lepejova N, Richard CA, Béringue V and Rezaei H. **En révision à Plos Pathogens**.
3. A stretch of residues within the protease resistant core of prions is not required for infectivity. MunozMontesino C, Sizun C, **Moudjou M**, Herzog H, Reine R, Chapuis J, Ciric D, Igel-Egalon A, Laude H, Béringue V, Rezaei R, and Dron M. **Journal of Virology 2016**.
4. Emergence of two prion subtypes in ovine PrP transgenic mice infected with human MM2-cortical
5. Creutzfeldt-Jakob disease prions. Chapuis J, **Moudjou M (1<sup>er</sup> Coauteur)**, Reine F, Herzog L, Jaumain E, Chapuis C, Quadrio I, Boulliat J, Perret-Liaudet A, Dron M, Laude H, Rezaei H, Béringue V. **Acta Neuropathol Commun. 2016**.
6. Preclinical detection of variant CJD and BSE prions in blood. Lacroux C, Comoy\* E, **Moudjou\* M (\*2<sup>nd</sup> Coauteur)**, Perret-Liaudet A, Lugan S, Litaise C, Simmons H, Jas-Duval C, Lantier I, Béringue V, Groschup M, Fichet G, Costes P, Streichenberger N, Lantier F, Deslys JP, Vilette D, Andréoletti O. **PLoS Pathog. 2014**.
7. Plasminogen-based capture combined with amplification technology for the detection of PrP(TSE) in the pre-clinical phase of infection. Segarra C, Bougard D, **Moudjou M**, Laude H, Béringue V, Coste J. **PLoS One. 2013**.
8. Quaternary structure of pathological prion protein as a determining factor of strain-specific prion replication dynamics. Laferrière\* F, Tixador\* P, **Moudjou\* M (\*1<sup>er</sup> Coauteur)**, Chapuis J, Sibille P, Herzog L, Reine F, Jaumain E, Laude H, Rezaei H, Béringue V. **PLoS Pathog. 2013**.
9. Glycoform-independent prion conversion by highly efficient, cell-based, protein misfolding cyclic amplification. **Moudjou M**, Chapuis J, Mekrouti M, Reine R, Herzog L, Sibille P, Laude H, Vilette V, Rezaei H, Dron D, and Béringue V. **Scientific Reports 2016**.

## DIRECTIVE 2010/63/UE RELATIVE À LA PROTECTION DES ANIMAUX UTILISÉS À DES FINS SCIENTIFIQUES

**RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN, AU CONSEIL, AU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL EUROPÉEN ET AU COMITÉ DES RÉGIONS CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 58 - PUBLIÉ LE 08/11/2017**

En 2010, l'Union européenne a adopté la directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (ci-après la « directive ») actualisant et remplaçant la législation de 1986.

Toutes les utilisations d'animaux vivants dans le cadre de la recherche ou de l'enseignement, de même que l'expérimentation, doivent s'effectuer conformément à cette directive. Le présent rapport répond aux dispositions de l'article 58 de la directive, lequel requiert un réexamen de la directive au plus tard le 10 novembre 2017.

Les conclusions du rapport sont les suivantes :

Compte tenu du fait que le présent réexamen a lieu à un stade précoce de la mise en œuvre de la directive, il est encore trop tôt pour évaluer de nombreux aspects de sa performance au regard des objectifs stratégiques. Il est cependant clair que la majorité des parties intéressées interrogées dans le cadre du réexamen estiment que la directive est pertinente et nécessaire pour mettre en place des conditions de concurrence équitables dans l'Union européenne et pour satisfaire aux objectifs et aux normes en matière de bien-être animal. Par conséquent, aucune modification de la directive n'est proposée à ce stade. En outre, en s'appuyant sur les conclusions du rapport du CSRSEE, aucun calendrier de retrait progressif n'est proposé pour l'utilisation des primates non humains. Toutefois, la Commission européenne exigera des mises à jour régulières de l'avis du CSRSEE afin de surveiller attentivement les progrès réalisés.

Sur la base de l'étude de faisabilité prévue à l'article 10, rien ne justifie la prolongation de la période transitoire définie dans l'annexe II en ce qui concerne l'utilisation de primates non humains élevés à cet effet et issus de deuxième génération au moins. Toutefois, les catégories utilisées dans les rapports de la décision d'exécution 2012/707/UE de la Commission seront modifiées, afin d'exiger notamment la déclaration systématique de la génération des primates non humains utilisés, notamment lorsqu'ils sont issus de colonies entretenues sans apport d'effectifs extérieurs.

Enfin, dès que des preuves scientifiques suffisantes seront disponibles, il conviendra de modifier l'annexe III concernant les soins et l'hébergement pour intégrer les normes concernant les céphalopodes et pour fournir plus de précisions quant à certains groupes d'espèces. Il convient de modifier l'annexe IV en vue de fournir des informations sur les méthodes appropriées de mise à mort des céphalopodes et, le cas échéant, d'aligner les méthodes existantes sur les connaissances scientifiques les plus récentes en se basant sur les rapports annuels des États membres.

Le texte du rapport est consultable ici :

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:52017DC0631>

## GUIDE ET RAPPORTS



L'EMA (European Medicines Agency) a publié le 9 novembre 2017 un guide intitulé « Guidance for individual laboratories for transfer of quality control methods validated in collaborative trials with a view to implementing 3Rs ». Six scénarii dans le contexte d'études collaboratives et les recommandations associées y sont développées.

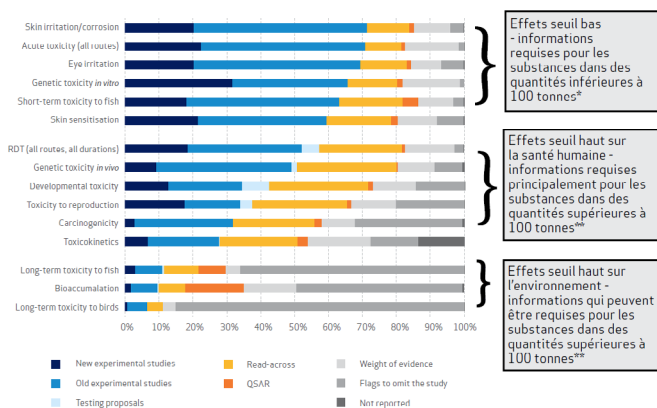
Lien vers le guide : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/03/WC500224306.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224306.pdf)



L'Agence européenne des produits chimiques a publié son troisième rapport concernant le recours à des alternatives aux essais sur les animaux au titre du règlement REACH. Cette analyse est réalisée sur la base des informations soumises par les entreprises dans le cadre du processus d'enregistrement REACH constituant une base de données de 6290 substances. L'ECHA met ainsi en évidence que les déclarants ont largement recours aux alternatives aux essais sur les animaux puisque 89 % des substances présentent au moins

un effet pour lequel une méthode non animal a été utilisée : 63 % pour les références croisées (principalement pour la santé humaine), 43 % pour les éléments de preuve et 34 % pour la modélisation informatique (QSAR). Les études *in vitro* sont utilisées moins fréquemment.

Les méthodes auxquelles les déclarants ont recours sont analysées en fonction des bandes de tonnage. Parmi ces méthodes, l'utilisation des références croisées peuvent présenter des lacunes en terme d'identification des substances, d'études sources, justifications des données et d'hypothèse toxicologique.



(d'après ECHA, 2017)

Lien : [https://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives\\_test\\_animals\\_2017\\_en.pdf/075c690d-054c-693a-c921-f8cd8acbe9c3](https://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2017_en.pdf/075c690d-054c-693a-c921-f8cd8acbe9c3)



L'ECHA a publié en novembre 2017 un rapport intitulé « Non-animal approaches. Current status of regulatory applicability under the REACH, CLP and Biocidal

Products regulations ». Ce rapport dresse l'état des lieux, compare et émet quelques recommandations sur l'utilisation des AOP, des méthodes *in silico*, *in vitro* et *in chemico* et des "omics" dans le cadre de ces réglementations européennes. La toxicocinétique, la toxicité aigue, l'irritation, la sensibilisation, les effets chroniques, des perturbateurs endocriniens, de mutagénicité, neurotoxicité etc... y sont abordés ainsi que la bioaccumulation et la toxicité chez le poisson.

Ce rapport n'est pas ciblé uniquement sur une approche de remplacement des tests sur vertébrés mais aborde aussi comment l'ensemble des méthodes peuvent être utilisées ensemble et de façon complémentaire dans les processus réglementaires, quelles méthodes de réduction et de raffinement sont disponibles quand les tests sur animaux ne peuvent être évités. Ce rapport fournit une analyse des perspectives à court et moyen terme et identifie les moyens d'accélérer le développement des approches non-animal afin d'améliorer leur applicabilité et promouvoir un plus large usage.

Lien : [https://echa.europa.eu/documents/10162/22931011/non\\_animal\\_approches\\_en.pdf/87ebb68f-2038-f597-fc33-f4003e9e7d7d](https://echa.europa.eu/documents/10162/22931011/non_animal_approches_en.pdf/87ebb68f-2038-f597-fc33-f4003e9e7d7d)

## WEBINARS

### “REACHING FOR ALTERNATIVES TO ANIMAL TESTING” : UNE SÉRIE DE WEBINAR POUR PROMOUVOIR L'UTILISATION DE TESTS NON ANIMAL DANS LES DOSSIERS D'ENREGISTREMENT DANS LE CADRE DE REACH

Le PETA International Science Consortium Ltd., une organisation qui promeut une approche pertinente et fiable des tests réglementaires, et Chemical Watch, ont présenté une série de webinar consacrée aux méthodes non-animales et aux stratégies de tests qui permettent de remplir les obligations de REACH.

- Perspectives sur le développement, l'évaluation, et l'application des approches *in Silico* pour prédire la toxicité
- Irritation/corrosion cutanée
- Sensibilisation cutanée
- Dommage et irritation oculaire
- L'approche 3R pour la toxicité orale

Ces webinars sont disponibles [ici](#).



## EVÈNEMENTS

### LIVE2018 - LUNG IN VITRO EVENT FOR INNOVATIVE & PREDICTIVE MODELS

Congrès organisé par Epithelix et Altxort

Date : 5-6 juin 2018

Lieu : Novotel Vieux-Nice, Nice, France



Le meeting sera consacré aux modèles prédictifs *in vitro* pulmonaires utilisés en recherche, tests de toxicité et d'efficacité. L'objectif de l'évènement est de présenter l'état-de-l'art des modèles pulmonaires *in vitro* et leurs développements et applications futurs. Les conférences porteront sur : les Modèles COPD/Asthme/IPF et CF *in vitro*, les maladies infectieuses, le cancer du poumon, les tests de toxicité par inhalation, les dispositifs d'exposition, les puces et les interconnexions, penser différemment.

Pour plus d'information : <http://www.epithelix.com/support/LIVE2018>

## AGENDA DES MEETINGS

2-6 avril	<b>IMI SafeSciMET Course Programme:</b> Cellular Signalling and predictive Toxicology Leiden, The Netherlands Web: <a href="https://ssm.afww.uni-konstanz.de/courses/safescimet-course-33-cellular-signalling">https://ssm.afww.uni-konstanz.de/courses/safescimet-course-33-cellular-signalling</a>
3-7 avril	<b>Advanced Methods for Reproducible Science,</b> Windsor
16-18 avril	<b>BTS Annual Congress</b> Newcastle, UK Web: <a href="http://www.thebts.org/bts-annual-congress-2018/">http://www.thebts.org/bts-annual-congress-2018/</a>
17-19 avril	<b>34<sup>th</sup> LAMA/ATA Annual Meeting,</b> Virginia Beach
26-28 avril	<b>48<sup>th</sup> Scand-LAS Symposium,</b> Kristiansand
2-4 mai	<b>Course in Laboratory Animal Science for Research Workers,</b> Oslo
16-18 mai	<b>MRF 12<sup>th</sup> Minipig Research Forum Meeting</b> Barcelon, Spain E-mail: <a href="mailto:contact@minipigresearchforum.org">contact@minipigresearchforum.org</a> Web: <a href="https://minipigresearchforum.org/meeting/">https://minipigresearchforum.org/meeting/</a>
4-6 juin	<b>RITA Panel Meeting</b> Fraunhofer ITEM, Hannover, Germany E-mail: <a href="mailto:rita.panel@item.fraunhofer.de">rita.panel@item.fraunhofer.de</a>
25-28 juin	<b>ESLAV Summer School,</b> Stockholm
28 juin	<b>UFAW conference:</b> Recent Advances in Animal Welfare Science VI, Newcastle
28-29 juin	<b>The Three Rs in Research Project Design:</b> A Prerequisite for Good Science, Varese

10-12 juillet	<b>BSTP Continuing Education Symposium 12:</b> Musculoskeletal, mammary and skin Department of Pathology, University of Cambridge, UK E-mail: bstpoffice@aol.com Web: <a href="http://www.bstp.org.uk">http://www.bstp.org.uk</a>
16-27 juillet	<b>ECVP/ESVP 16<sup>th</sup> Summer School in Veterinary Pathology</b> , Valencia, Spain E-mail: admin@ecvpath.org Web: <a href="http://www.ecvpath.org/summerschool/">http://www.ecvpath.org/summerschool/</a>
23-24 août	<b>2<sup>nd</sup> Pan-American Conference on Alternative Methods</b> , Rio de Janeiro
2-5 septembre	<b>EUROTOX Congress of the European Societies of Toxicology</b> Brussels, Belgium Web: <a href="http://www.eurotox-congress.com/2018/">http://www.eurotox-congress.com/2018/</a>
5-8 septembre	<b>ESVP/ECVP Annual Meeting of the ESVP and ECVP</b> Cluj-Napoca, Romania Web: <a href="https://www.esvp.eu/meetings">https://www.esvp.eu/meetings</a>
23-26 septembre	21 <sup>st</sup> European Congress on Alternatives to Animal testing / 18 <sup>th</sup> Annual EUSAAT Congress, Linz
29 sept.- 3 oct.	<b>SPS: Annual Meeting of the Safety Pharmacology Society</b> Washington, DC, USA Web: <a href="https://www.safetypharmacology.org/meetings_sps.asp#annual_meetings">https://www.safetypharmacology.org/meetings_sps.asp#annual_meetings</a>
15-16 octobre	<b>ESLAV-ECLAM-AAALAC-SECAL Conference</b> , Barcelona
15-18 octobre	<b>ESTIV International Congress on In Vitro Toxicology</b> Berlin, Germany Web: <a href="http://www.estiv.org/">http://www.estiv.org/</a>
28 octobre - 1 nov.	<b>69<sup>th</sup> AALAS National Meeting</b> , Baltimore
4-7 novembre	<b>ACT American College of Toxicology: Annual Meeting</b> Palm Beach, Florida, USA Web: <a href="https://www.actox.org/am/am2018/splashpage.asp">https://www.actox.org/am/am2018/splashpage.asp</a>

5-7 novembre	<b>RITA Panel Meeting</b> Fraunhofer ITEM, Hannover, Germany E-mail: rita.panel@item.fraunhofer.de
15-16 novembre	<b>BSTP 33<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting: Pathology of Mouse Models of Disease</b> Cambridge, Granta Park, UK E-mail: bstpoffice@aol.com Web: <a href="http://www.bstp.org.uk/events/bstp-pathology-of-mouse-models-of-disease-annual-scientific-meeting/">http://www.bstp.org.uk/events/bstp-pathology-of-mouse-models-of-disease-annual-scientific-meeting/</a>

### FORMATIONS ALTERTOX ACADEMY 2018

8-13 avril	<b>Applied In Vitro Toxicology Course</b> , Utrecht, NL <a href="http://estivnvt2018.webs.com/programme">http://estivnvt2018.webs.com/programme</a> (partner event)
22-23 mai	<b>Use of weight of evidence with non-testing methods for cosmetics ingredients</b> Milan, Italy <a href="http://academy.altertox.be/">http://academy.altertox.be/</a>
31 mai- 1 juin	<b>Update in In Vitro Liver System: Cells to Organoid</b> Application in Drug Metabolism and Pharmacokinetics (DMPK) and Toxicology Paris, France <a href="http://academy.altertox.be/">http://academy.altertox.be/</a>
4-5 octobre	<b>PBPK modelling for quantitative in vitro-in vivo extrapolation</b> Leuven, Belgium <a href="http://academy.altertox.be/">http://academy.altertox.be/</a>
5-26 octobre	<b>Stem Cells and 3D Tissue Engineering</b> Montpellier, France
30-31 octobre	<b>Culture of human highly relevant cells according to Good Cell Culture Practice (GCCP)</b> Vienna, Austria
15-16 novembre	<b>In Vitro Lung Models</b> Geneva, Switzerland
2-23 novembre	<b>Skin Sensitization</b> Ludwigshafen, Germany

**Directeur de la publication :** Philippe HUBERT

**Directeur de la rédaction :** Laure GEOFFROY

**Maquette :** Vanessa VEG

#### FRANCOPA est constitué des représentants des structures suivantes :

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