

Un ami nous a quittés

Le Professeur Pierre Potier est décédé le 3 février 2006, l'âge de 71 ans. Cette disparition a suscité une émotion unanime dans les milieux scientifiques. Toute la presse s'est faite l'écho de ses nombreux titres et travaux scientifiques et notre association tenait à s'associer aux différents hommages qui lui ont été rendus et à saluer celui qui était un ami de l'OPAL et avait accepté de présider avec compétence, efficacité et bonne humeur le 4^e Prix Amalthée, décerné le 22 janvier 1991 au Professeur Gabriel Baverel pour ses travaux sur l'utilisation de tubules rénaux humains isolés, accompagné d'une mention spéciale à Monsieur Gilles Lepage réalisateur de film vidéo pour l'enseignement pratique d'éthologie (le Professeur Baverel devait ensuite présider l'OPAL de 1992 à 1999). Rappelons aussi que le Professeur Pierre Potier était également président de la Fondation de la Maison de la Chimie et à ce titre en quelque sorte notre "propriétaire".

► Assemblée générale de l'OPAL

L'Assemblée générale ordinaire de notre association s'est tenue le 14 mars 2006, à la Faculté de Pharmacie de Paris 5, dans la Salle des Actes mise à notre disposition par le Doyen Dominique Durand, membre de notre Conseil d'Administration, que l'OPAL remercie vivement.

La séance a été ouverte par notre Président le Professeur Jean-Pierre Clot qui a présenté le rapport moral pour l'année 2005. Il a rappelé à cette occasion les événements importants qui ont jalonné la vie de notre association : remise du 2^e Prix de thèse OPAL, décerné en janvier par l'Académie nationale de Pharmacie à Monsieur Sébastien Perrot, participation en juin à La Rochelle aux Journées scientifiques et techniques de l'AFSTAL et animation d'une table ronde consacrée à la responsabilité des personnes pratiquant l'expérimentation animale, participation au colloque sur les comités d'éthique organisé par le GIRCOR.

Par ailleurs, l'OPAL et l'AFSTAL, sollicitées par le Ministère chargé de la Recherche, ont désigné, d'un commun accord, Madame Chantal Autissier, membre titu-

laire, et Monsieur Bernard Gotti, membre suppléant, au Comité National de Réflexion Ethique sur l'Expérimentation animale.

Notre trésorière, Madame Isabelle Brasier, a ensuite présenté le rapport financier de l'association. Malgré la diminution du nombre des adhérents de l'OPAL et en particulier des personnes morales (en raison notamment des nombreux regroupements d'entreprises), la situation financière reste saine.

Les rapports moral et financier ont été approuvés à l'unanimité des personnes présentes ou représentées.

Nos adhérents recevront par courrier le compte rendu complet de l'Assemblée.

Sommaire

- Un ami nous a quittés
- Assemblée générale de l'OPAL
- Prix de thèse OPAL
- Prochain colloque OPAL sur le règlement REACH
- 4^e symposium COMTECH 2006
- Humanité/Animalité
- Colloque de la SPTC
- Agenda

Prix de thèse OPAL

Le prix de thèse OPAL a été décerné par l'Académie nationale de Pharmacie pour la troisième fois. Ce prix d'une valeur de 1 500 € est destiné à récompenser des travaux 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 le bien-être des animaux tant au cours des expérimentations que dans leur hébergement.

Cette année, le jury a décidé de récompenser Monsieur François Pouzaud pour son travail intitulé « *Recherches sur des modèles in vitro pour l'étude de la toxicité tendineuse iatrogénique : cas particulier de la ténotoxicité des fluoroquinolones* ».

Le prix lui a été décerné officiellement le mardi 14 mars 2006 dans le décor solennel et historique de la Salle des Actes de la Faculté de Pharmacie de Paris 5, par Monsieur Jean Rabiant, Président de l'Académie nationale de Pharmacie ; notre Président, le Professeur Jean-Pierre Clot a ensuite remis au lauréat le chèque correspondant à ce prix et l'a invité à présenter son travail à l'auditoire.

Cette thèse, réalisée sous la direction du Docteur Patrice Rat, a été soutenue le 13 juillet 2004 à la Faculté de Pharmacie Paris 5, devant un jury présidé par le Professeur Jean-Michel Warnet et auquel participaient deux anciens présidents de l'OPAL, les Professeurs Monique Adolphe et Marc Thevenin.

Toute l'assistance s'est ensuite retrouvée, dans les Salons du Doyen, autour d'un sympathique buffet, dans une atmosphère de franche convivialité.

La rédaction d'Inf'OPAL adresse ses plus chaleureuses félicitations au lauréat.

Nous vous communiquons, ci-après, le résumé de la thèse de M. François Pouzaud.

Ces dernières années, les fluoroquinolones ont connu un développement important et une utilisation étendue du fait d'une grande efficacité antibiotique. Leur très bonne diffusion a mis en évidence de nouveaux types de toxicité sur des organes jusqu'alors isolés. Elles ont été récemment mises en cause dans la survenue d'effets secondaires touchant les tendons, principalement chez les patients âgés de plus de 60 ans.

L'apparition soudaine d'un effet secondaire aussi imprévisible qu'inattendu n'a pas permis la mise en place de modèles alternatifs reproductibles adaptés au criblage systématique de ces molécules.

Aussi l'objectif a été dans un premier temps de valider un modèle cellulaire pertinent permettant un criblage rapide et reproductible, puis d'étudier le mécanisme de ténotoxicité de ces antibiotiques à la fois sur les ténocytes de lapin mais également sur une lignée de ténocytes immortalisée.

La discrimination de la cytotoxicité des fluoroquinolones a mis en évidence deux groupes de fluoroquinolones (péfloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine et ofloxacine), distinctes en fonction de leur ténotoxicité intrinsèque in vitro.

De plus, le mécanisme de mort cellulaire a été évalué et a mis en évidence le rôle important du stress oxydant associé à des variations du potentiel redox intracellulaire, une surproduction des espèces réactives de l'oxygène de l'anion surperoxyde par microtitration cytofluorimétrique en lumière froide.

La modulation de ce stress oxydant a été analysée et a mis en évidence le rôle central du glutathion ; ainsi, l'utilisation de stimulant du glutathion telle que la N-acétylcystéine et surtout l'anetholedithiolthione a permis l'arrêt complet de la production des espèces réactives de l'oxygène. Une cytotoxicité retardée des fluoroquinolones à 72 h pourrait ainsi s'expliquer par le rôle important du glutathion dans la toxicocinétique ainsi que les perturbations mitochondriales qui orientent le ténocyte vers l'apoptose avec une variation significative de l'activité mitochondriale et une condensation de la chromatine.

Enfin pour étudier l'effet de l'âge dans l'apparition de la toxicité tendineuse des fluoroquinolones, leur cytotoxicité a été évaluée sur des cellules de tendons de lapins juvéniles et adultes.

On observe ainsi que les marqueurs glutathion et activité transmembranaire mitochondriale, varient en fonction de l'âge des cellules et pourraient expliquer la sensibilité particulière des personnes âgées aux fluoroquinolones observée en clinique.

Les différents modèles de ténocytes en culture ont permis à la fois de discriminer le potentiel ténotoxique intrinsèque des fluoroquinolones, mais aussi de comprendre les mécanismes physiopathologiques pouvant conduire aux tendinopathies et à la rupture tendineuse sous fluoroquinolones.

Ceci pourra permettre de mieux comprendre la toxicité tendineuse de nouvelles fluoroquinolones ou d'autres molécules telles que les statines et d'envisager l'utilisation de l'ADT comme adjuvant thérapeutique pour limiter ce type de toxicité. ☺

► Prochain colloque OPAL sur le règlement REACH

Le Parlement européen a voté en première lecture le 17 novembre 2005 le projet REACH (enRegistration, Evaluation et Autorisation des substances CHimiques) qui prévoit :

- l'obligation pour les industriels de se communiquer les résultats d'expérimentations sur l'animal, en vue d'éviter les répétitions, faute de quoi les substances concernées ne seront pas enregistrées ;

- pour les substances dont la production est inférieure à 100 tonnes, l'obligation d'une vérification de la vali-

dité des tests envisagés, avec évaluation par des experts en méthodes de remplacement ;

- le développement des méthodes substitutives, qui sera financé par la Commission européenne, les Etats membres et l'industrie, avec un financement supplémentaire venant des frais d'enregistrement des substances chimiques ;

- l'utilisation d'une méthode substitutive sitôt qu'elle est validée par le CEVMA (Centre Européen pour la Validation des Méthodes Alternatives), à la place de la

méthode in vivo utilisée précédemment.

L'importance de ce problème et de ses conséquences pour l'industrie chimique et ses principaux clients (produits de santé, cosmétiques, agrochimiques, etc.) n'a pas échappé au Conseil d'Administration de l'OPAL qui a décidé d'organiser un colloque sur le thème : « *REACH : Quelles stratégies pour limiter le recours à l'expérimentation animale* » qui se tiendra le 12 décembre 2006 à la Faculté de Pharmacie de Paris 5. ☉

► Symposium COMTECH 2006

Le quatrième symposium Comtech s'est tenu à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris le 25 janvier 2006 sur le thème : « *Souris, on te filme. L'observation et le suivi clinique : des incontournables de la bien-traitance* ».

Environ 300 personnes assistaient à cette journée, animée par Alain Dorier, Président d'honneur de l'AFSTAL.

À l'heure actuelle de nombreuses questions se posent sur le bien-être animal. Change-t-il d'un animal à l'autre, d'un âge à l'autre, d'un moment de la journée à l'autre ? Comment savoir ou déterminer ce dont les animaux de laboratoire ont besoin pour être "à l'aise" ?

D'emblée, le Professeur Claude Milhaud a donné son

point de vue sur la notion de bien-être (well being) qui se révèle par son imprécision inadaptée à une démarche de protection animale formalisée et sur celle de bien-être (welfare) qui s'inscrit dans l'approche de l'éthique d'action et de moyens.

Au cours de cette journée, différents orateurs ont abordé des thèmes concernant l'observation des animaux au quotidien (observation clinique des rongeurs dans les études de toxicologie, facteurs à prendre en compte pour développer une unité de production de lapins destinés aux laboratoires, importance de la connaissance des spécificités des espèces utilisées, par exemple le chien, procédures pour l'importation des primates).

Dans une deuxième partie ont été abordées des spécificités telles que les soins et les problèmes posés par le développement d'une animalerie étudiant le vieillissement, le cas particulier d'animaux obèses, l'entraînement des primates pour coopérer dans le suivi clinique et les soins, la description d'une méthode de quantification du comportement chez le rongeur (test d'Irwin) avant de conclure la journée sur les apports de la technologie (video) pour l'observation.

Au final, le comportement éthique tout à fait naturel de l'homme, souvent très expérimenté, le conduit à bien traiter l'animal et à respecter ses besoins. Il en va de sa responsabilité. ☉

Colloque de la SPTC

La société de Pharmacotoxicologie Cellulaire (SPTC), présidée par le Professeur Francelyne Marano, a fêté son vingtième anniversaire au cours d'un colloque intitulé « *Les méthodes alternatives à l'expérimentation animale – Echecs, réussites et promesses* » qui s'est tenu les 9 et 10 mars 2006 au Carré des Sciences du Ministère de la Recherche en présence de ses deux présidents honoraires : les Professeurs Monique Adolphe et André Guillouzo.

Ce colloque a permis de retracer l'historique, les perspectives d'avenir des méthodes

alternatives et de donner des exemples concrets de leur utilisation en recherche fondamentale et appliquée.

Après une introduction sur le développement des cultures cellulaires du 20^e siècle à l'aube du 21^e siècle et leurs utilisations en pharmacotoxicologie, les exposés suivants ont abordé les différentes approches de la culture cellulaire, de la monocouche à la puce cellulaire, (modèle différencié de cellules hépatiques humaines, modèles de différenciation entérocytaire in vitro, culture de cellules tubulaires rénales, modèles de peau reconstituée, etc.) alors

que dans une deuxième partie étaient évaluées les promesses des modèles cellulaires en pharmacotoxicologie comme ceux utilisés, entre autres, pour le criblage thérapeutique ou les modèles tels que les hépatocytes humains pour l'étude de la régulation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ou le développement des cocultures pour l'étude de la sensibilisation cutanée.

En parallèle à cette manifestation, se tenait une exposition de posters dont le meilleur a été primé à l'issue du colloque. ☉

Humanité et animalité

Placé sous l'égide des ministères de la Santé et de l'Agriculture, le colloque « *Humanité-animalité : pathologies et frontières* » a été organisé au CHU Pitié Salpêtrière le 16 novembre 2005 par les Professeurs F. Bricaire, A. Collenot, M. Fontaine et J.C. Nouët. Cette manifestation vient compléter celles de 2003 et 2004 et l'ensemble des actes sera publié en 2006 sous le titre général « *Humanité-animalité : quelles frontières ?* »

Les exposés présentés ont mis en évidence l'importance de l'environnement animal dans le déclenchement de diverses pathologies humaines.

Pour certaines d'entre elles qui sont bien caractérisées et dont les vecteurs sont connus, qu'il s'agisse de bactéries, de virus ou de parasites, le risque d'une épidémie apparaît très faible, sinon nul. En revanche, les responsables de beaucoup d'autres pathologies sont mal connus et les risques difficiles à évaluer, et par conséquent à maîtriser. ☉

(Extrait du compte rendu du Professeur A. Collenot, Bull LFDA n°49, p 8-9, février 2006).

Agenda

■ AFSTAL 2006

Les 32^e journées scientifiques et techniques de l'AFSTAL se dérouleront au Palais des Congrès de Bordeaux Lac du mercredi 31 mai au vendredi 2 juin 2006 sur le thème :

« *Quelles espèces animales et pour quels modèles ; la diversité, une richesse pour la recherche* »

Pour tout renseignement, contactez Alpha Visa Congrès :

www.alphavisa.com/afstal2006

■ COLLOQUE OPAL

Le colloque OPAL sur le thème : « *REACH : Quelles stratégies pour limiter le recours à l'expérimentation animale* » se tiendra le mardi 12 décembre 2006 à la Faculté de Pharmacie Paris 5 (4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris).

Comité de rédaction



J.-P. Clot, H. Combrisson, E. Huguet, H. Maurin-Blanchet, J.-P. Rebière, M. Thevenin.

RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET PROTECTION DE L'ANIMAL DE LABORATOIRE
28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris • Tél. : 01 47 53 09 12
Fax : 01 47 53 73 76 • Adresse électronique : OPALassociation@aol.com