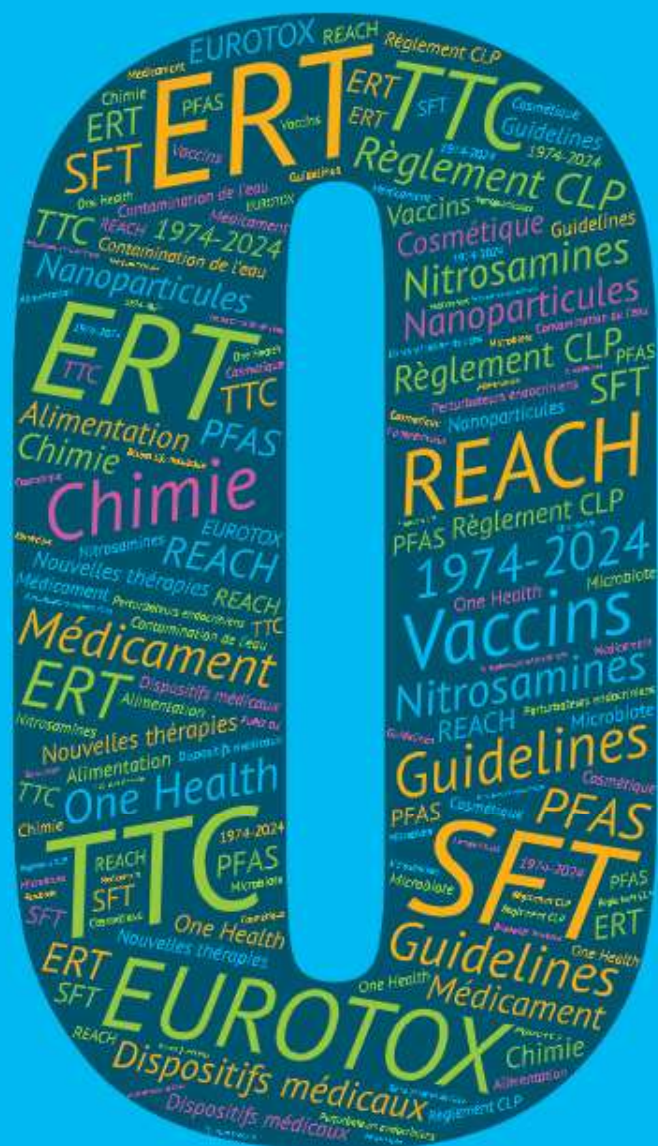




14 & 15 NOVEMBRE 2024  
Lyon (Centre des Congrès)

# La SFT fête ses 50 ans !

ÉVOLUTIONS, INNOVATIONS ET NOUVELLES  
TENDANCES EN TOXICOLOGIE



# Le message de la Présidente



Chers Adhérents, chers Amis,

Comme toujours, c'est avec un très grand plaisir que nous vous accueillons, les membres du bureau et moi-même, au congrès annuel de la Société Française de Toxicologie. A quelques jours près, il y a 50 ans, était créée notre belle société. Pour marquer cet anniversaire et fidèles à notre tradition de rassembler tous les aspects de la toxicologie en étant en phase avec les préoccupations actuelles, nous avons retenu le thème suivant : « Evolutions, Innovations et Nouvelles Tendances en Toxicologie ».

Il s'agit d'un vaste sujet, que nous avons choisi de traiter en commençant avec un peu d'histoire.

L'évolution des thématiques sur ces cinquante dernières années sera abordée sur les deux demi-journées suivantes en couvrant des aspects réglementaires, de santé humaine et d'évaluation du risque. L'évolution des tests de génotoxicité, sera traitée par un binôme dont notre Past-président, Fabrice Nessler, qui ne manquera pas d'évoquer la disparition récente du Docteur Bruce Ames.

Nous terminerons ces 2 journées en évoquant quelques-unes des thématiques émergentes qui n'étaient pas encore des domaines d'études en Toxicologie en 1974.

Nous espérons que vous apprécierez ce congrès dans tous ses aspects : présentations plénières, sessions posters, échanges avec nos étudiants (venus encore en nombre cette année), visite des stands de nos Sponsors, sessions Sponsors, dans des espaces dimensionnés pour vous accueillir au mieux, je l'espère. Je tiens à remercier nos présentateurs, nos Sponsors, nos étudiants et l'ensemble de nos participants qui ont fait le déplacement, vous êtes un peu plus de 250 participants au dernier compteur.

Enfin j'espère que vous passerez une agréable soirée du congrès, pour ceux qui y sont inscrits, dans un espace unique au Palais de la Bourse de Lyon, dans une ambiance qui se veut festive et « jazzy » pour fêter les 50 ans de notre association.

Encore merci à toutes et à tous d'avoir répondu présent à ce congrès.

J'espère que vous profiterez de ces 2 journées, qu'elles soient enrichissantes à la fois en termes de connaissances, d'échanges et de convivialité !

**Isabelle LECONTE**  
**Présidente de la SFT**

La **Société Française de Toxicologie** remercie chaleureusement les Sociétés et Institutions suivantes qui sponsorisent ce Congrès et qui participent ainsi activement à la promotion de la Toxicologie en France.



LABORATOIRES

Pierre Fabre



BUREAU  
VERITAS



# CHANEL

 Etisense  
Jacketed monitoring For life sciences





**SOLVAY**

## CHARLES RIVER

[www.criver.com](http://www.criver.com)



Depuis plus de 75 ans, Charles River propose des solutions pour accélérer le développement de médicaments, de produits chimiques et de dispositifs médicaux. Nos produits et services soutiennent nos clients depuis les recherches fondamentale et appliquée ainsi que l'évaluation de la sécurité jusqu'à la fabrication et la commercialisation. Grâce à ce vaste portefeuille de bout en bout, à une capacité mondiale et à des conseillers scientifiques et réglementaires éprouvés, notre approche intégrée permet une rapidité et une confiance maximales lors de la mise sur le marché.

Notre longue histoire d'investissement et d'adoption des composantes des 3R (remplacement, réduction et raffinement) a affiné notre objectif de faire progresser la science guidée et motivée par un quatrième R d'importance fondamentale : la responsabilité. Ce quatrième R, développé spécifiquement pour Charles River, garantit que nous plaçons une optique de responsabilité dans tout ce que nous faisons, favorisant ainsi le progrès des patients et des animaux qui dépendent de notre travail.

## ERBC

[www.erbc-group.com](http://www.erbc-group.com)



European Research Biological Center (ERBC) is a 50 years' leading CRO committed to bridging the gap between preclinical and clinical research by better predicting the efficacy and safety of new compounds.

Offering a comprehensive range of experimental capabilities, preclinical models, regulatory pre-IND package and consultancy services, ERBC allows biopharmaceutical and chemical industry professionals to de-risk innovation and enhance R&D productivity.

With highly qualified teams in France and Italy, ERBC is offering a customer-centric approach while committed in improving all aspects of study design and conduct applying alternatives to animal testing as a priority.

## SANOFI

[www.sanofi.com](http://www.sanofi.com)



Nous sommes une entreprise mondiale innovante dans le domaine de la santé, animée par un seul objectif : nous poursuivons les miracles de la science pour améliorer la vie des gens. Notre équipe, présente dans quelque 100 pays, se consacre à transformer la pratique de la médecine en travaillant à transformer l'impossible en possible.

Nous offrons des options de traitement susceptibles de changer la vie et une protection vaccinale vitale à des millions de personnes dans le monde, tout en plaçant la durabilité et la responsabilité sociale au centre de nos ambitions.

## PIERRE FABRE

[www.pierre-fabre.com/fr](http://www.pierre-fabre.com/fr)

Présent sur un continuum d'activités allant des médicaments éthiques aux soins dermo-cosmétiques en passant par la santé grand public, le groupe Pierre Fabre est le 2<sup>ème</sup> laboratoire dermo-cosmétique mondial, le 2<sup>ème</sup> groupe pharmaceutique privé français et le leader en France des produits vendus sans ordonnance en pharmacie.

Son portefeuille compte plusieurs marques ou franchises internationales dont Eau Thermale Avène, Klorane, Ducray, René Furterer, A-Derma, Naturactive, Pierre Fabre Health Care, Pierre Fabre Oral Care, Pierre Fabre Dermatologie et Pierre Fabre Oncologie.

Implanté depuis toujours en région Occitanie, dirigé à partir de Castres dans le Tarn, fort d'environ 10.000 collaborateurs dans le monde, le groupe détient des filiales ou bureaux dans 47 pays et distribue ses produits dans plus de 130 pays.

Pierre Fabre est détenu à 86% par la Fondation Pierre Fabre, une fondation reconnue d'utilité publique depuis 1999, et secondairement par ses collaborateurs à travers un plan international d'actionnariat salarié.

En 2019, Ecocert Environnement a évalué la démarche de responsabilité sociétale et environnementale du Groupe selon la norme ISO 26000 du développement durable et lui a attribué le niveau « Excellence » ECOCERT 26000



## BSL BIOSERVICE

[www.bioservice.com](http://www.bioservice.com)

BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories Munich GmbH is an internationally active Contract Research Organization (CRO) and preferred partner of Eurofins, a world leader in analytical testing. Our laboratories are part of a global scientific network offering services from discovery and preclinical testing to market approval.

BSL Munich offers a broad range of biological safety and activity testing services for BioPharmaceuticals, Chemicals, Medical Devices, Agrochemicals, and Food.

BSL Munich is accredited with DIN EN ISO 17025 for biocompatibility testing of medical devices, certified in accordance with Good Laboratory Practice (GLP) and earns a full AAALAC accreditation.

BSL BIOSERVICE was established in 1995 as spin-off of a small biotech company founded in 1984. In 2015 all *in vitro* Services of BSL BIOSERVICE have been integrated in Eurofins BioPharma Product Testing Munich GmbH, while the *in vivo* safety testing services are provided under BSL Munich.



## BUREAU VERITAS

[www.bureauveritas.fr](http://www.bureauveritas.fr)

Bureau Veritas, un leader mondial des essais, de l'inspection et de la certification. Nous accompagnons nos clients à maîtriser leurs risques relatifs à la qualité, la sécurité, la santé et durabilité, au bénéfice de la société dans son ensemble.



Bureau Veritas offre une gamme complète de services et de conseils dans les domaines de l'évaluation des dangers et des risques toxicologiques pour la santé humaine et l'environnement.

Nous disposons de spécialistes pointus (chimistes, toxicologues, écotoxicologues, hygiénistes du travail, métrologues...) choisis pour leur maîtrise de la réglementation, leur expérience et leur expertise.

Nous intervenons sur toutes les phases de vos projets, en phase de recherche & développement, et en opération : suivi d'études, conformité et veille réglementaire, défense des produits existants, due diligence, recherche et synthèse bibliographiques, gestion de projet, services de représentation, formation [REACH, Règlement CLP, FDS étendues pour les utilisateurs de produits chimiques, perturbateurs endocriniens...].

## CAPEVAL

[www.capeval-pharma.com](http://www.capeval-pharma.com)

CapEval key experience/proficiency consists of drug development assessment, selection, management, due diligence assistance and implementation, ocular/cardiovascular examination, medical / regulatory writing, public subvention, fundraising/marketing partnerships implementation/development.



>30-year experience in drug development offers efficient high-quality services. Accuracy, organization and high standards of information and communication based on modern technologies give you the assurance of confidentiality in the investigation and completion of your projects with the vigilance essential to timely, truthful, precise and efficient reporting/submission.

Closely managing objectives makes CapEval ideal partner for developing products by appropriate assessment considering regulatory authorities evolving requirements.

Rely on our extensive experience/long-lasting relationships in health care business assisting in identifying/assessing/selecting reliable partners for all steps of development project.

We advise in designing/implementing development program and maximizing success chances. We manage part or all of your project (planning organization, suitable development partners selection, coordination/monitoring and control of various development process steps).

We support small start-up projects or large ones, nationally/internationally (mainly EU and US) in all therapeutic areas.

## CEHTRA

[www.cehtra.com](http://www.cehtra.com)

Nous sommes spécialisés depuis plus de 20 ans dans l'accompagnement des entreprises pour la mise sur le marché de vos substances ou produits en Europe, et hors Europe.



Nos toxicologues, écotoxicologues, chimistes mettent à votre disposition leur expertise pour assurer la conformité réglementaire de vos produits. Avec une équipe de 70 personnes, nous couvrons une dizaine de secteurs dont REACH, les cosmétiques, les biocides, les produits phytosanitaires...

CEHTRA propose une large gamme de services, incluant le support réglementaire, des solutions d'externalisation, ainsi que des outils digitaux performants pour simplifier la gestion de vos obligations réglementaires et optimiser votre stratégie réglementaire.

## CHANEL

[www.chanel.com/fr](http://www.chanel.com/fr)

# CHANEL

CHANEL est une entreprise indépendante, fondée par Gabrielle Chanel au début du siècle dernier, qui croit en la liberté de création. La Maison est devenue l'incarnation du luxe à travers trois divisions : la Mode, les Parfums Beauté et l'Horlogerie et la Joaillerie. CHANEL se distingue par sa singularité, sa vision à long terme, son indépendance et son action en faveur des femmes.

## ETISENSE

[etisense.com](http://etisense.com)



Etisense est une entreprise MedTech française basée à Lyon, spécialisée dans la conception de solutions non invasives pour la surveillance physiologique en recherche préclinique.

Sa technologie principale, DECRO, est un gilet instrumenté qui permet de mesurer en temps réel les paramètres cardiorespiratoires et l'activité des animaux de laboratoire, sans recourir à des interventions chirurgicales invasives.

Adapté à différentes espèces animales, des rats aux miniporcs et chiens, DECRO est utilisé dans des études de toxicologie, pharmacologie de sécurité et recherche physiologique.

Engagée à la fois dans l'innovation technologique et le bien-être animal, Etisense fournit aux chercheurs des outils de surveillance avancés et précis, contribuant à une science plus éthique et rigoureuse.

## INSTITUT PASTEUR DE LILLE

[mutagenese.pasteur-lille.fr/](http://mutagenese.pasteur-lille.fr/)

Depuis 1981, le Laboratoire de Toxicologie Génétique de l'Institut Pasteur de Lille réalise, en conformité avec les lignes directrices internationales, des études permettant d'évaluer le potentiel génotoxique et mutagène de nombreux types de substances.



Ensemble, les scientifiques et le personnel du Laboratoire, passionnés par leur métier, s'engagent à soutenir vos projets par des conseils stratégiques de haute qualité scientifique.

Le Laboratoire se spécialise également dans le développement de nouvelles méthodes alternatives à l'expérimentation animale et dans l'évaluation de la perturbation endocrinienne.

Parallèlement à ses activités de prestations sous contrat, le Laboratoire est impliqué dans de nombreux autres projets portant sur des thématiques diverses de santé publique et génère des résultats indispensables à l'évaluation des risques sanitaires.

## JRF GLOBAL

[www.jrfglobal.com](http://www.jrfglobal.com)

JRF Global is a pre-clinical Contract Research Organization with a presence in 9 countries across the globe, with over 47 years of specialized experience under OECD GLP.



Our extensive facility spans more than 500,000 sq. ft. and features dedicated laboratories for Discovery, Custom synthesis, Toxicology, Product Chemistry, Analytical Chemistry, Ecotoxicology, and Environmental Fate and Metabolism studies.

JRF has over 60 designated rooms for various animal species, fully compliant with AAALAC standards. JRF has state-of-the-art Analytical and Bioanalytical laboratories run by over 100+ chemists with diverse experience analyzing chemicals, pharmaceuticals, UVCBs and Biologicals. JRF houses several cell culture rooms for in vitro research. JRF's Toxicology team of over 150+ scientists possess extensive experience in comprehensive range of toxicology studies that adhere to rigorous regulatory submissions to Global regulators.

## LABCORP

<http://www.labcorp.com/biopharma>



Labcorp (NYSE: LH) is a global leader of innovative and comprehensive laboratory services that helps doctors, hospitals, pharmaceutical companies, researchers and patients make clear and confident decisions. We provide insights and advance science to improve health and improve lives through our unparalleled diagnostics and drug development laboratory capabilities. The company's more than 67,000 employees serve clients in approximately 100 countries, provided support for 84% of the new drugs and therapeutic products approved in 2023 by the FDA, and performed more than 600 million tests for patients around the world. Labcorp also has been an industry leader in crop protection & chemical development by offering unrivaled human & environmental safety testing, physical chemistry, and regulatory consulting for over 90 years. Accelerate product development by leveraging the comprehensive testing and regulatory support that will harvest new or improved products.

## SERVIER

[servier.com](http://servier.com)



Servier, groupe pharmaceutique international gouverné par une Fondation, aspire à avoir un impact sociétal significatif pour les patients et pour un monde durable. Son modèle unique de gouvernance permet de servir pleinement sa vocation : être engagé pour le progrès thérapeutique au bénéfice des patients.

Leader mondial en cardiologie, Servier vise à devenir un acteur focalisé et innovant en oncologie en ciblant des cancers difficiles à traiter. Le Groupe consacre plus de 70 % de son budget de R&D au développement de thérapies ciblées en oncologie. Les neurosciences et les maladies immuno-inflammatoires constituent un futur relais de croissance.

Dans tous ces domaines, le Groupe intègre la voix du patient à chaque étape du cycle de vie du médicament. Servier, dont le siège social est basé en France, s'appuie sur une solide implantation géographique dans plus de 150 pays et a réalisé, en 2023, un chiffre d'affaires de 5,3 milliards d'euros.

## BASF

[www.agro.basf.fr](http://www.agro.basf.fr)

BASF, entreprise allemande implantée à l'international, évolue aujourd'hui en tant que leader mondial de l'industrie chimique.

Pourvoyeur de solutions innovantes et durables dans de multiples secteurs de la chimie, BASF est solidement établi en France au travers des dimensions Matériaux, Solutions Industrielles, Nutrition et Soins, Energie et Agriculture. BASF France - Division Agro opère dans le développement de solutions de protection des cultures agricoles et le déploiement de services destinés à assister les acteurs du monde agricole. Ces ouvrages s'inscrivent dans un objectif d'amélioration des rendements allié à une ambition de durabilité et de réduction des impacts environnementaux, soutenus par une attention ferme portée à la sécurité des processus et à la conformité réglementaire en lien avec le respect de normes strictes de santé publique et de protection environnementale.



## BAYER

[www.bayer.fr](http://www.bayer.fr)

Bayer est une entreprise dont les cœurs de métier se situent dans les secteurs de la santé et de l'agriculture :

- Nous développons des solutions pour pérenniser une agriculture durable en vue d'une alimentation saine et accessible au plus grand nombre, tout en prenant soin de notre cadre de vie.
- Nous mettons à disposition des patients et professionnels de santé des médicaments de prescription innovants, des solutions d'automédication (soins de la peau, compléments alimentaires), mais aussi des services.



## GROUPE ICARE

[www.groupeicare.com](http://www.groupeicare.com)

Avec **30 ans d'expérience**, le **Groupe ICARE** se distingue comme un leader en matière de **normalisation et de réglementation internationale**

. Nous guidons les acteurs du secteur de la santé à travers le complexe paysage réglementaire, assurant que chaque dispositif et produit de santé est commercialisé en toute **conformité et sécurité**.



## INSTITUT AGRO DIJON

[institut-agro.dijon](http://institut-agro.dijon)

**Une école leader sur les questions d'agriculture, d'alimentation et d'environnement.**

Depuis janvier 2022, l'Institut Agro, grand établissement d'enseignement supérieur dans les domaines de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement regroupe trois grandes écoles :



anciennement AgroSup Dijon, Agrocapus Ouest et Montpellier SupAgro, celles-ci sont devenues des écoles de l'Institut Agro. L'Institut Agro Dijon forme des ingénieurs civils et fonctionnaires et appuie le système éducatif de l'enseignement technique agricole. Au-delà de la formation d'ingénieur, l'établissement se positionne de manière large, sur l'enseignement supérieur : diplômes de licences professionnelles, masters délivrés en propre et en co-accréditation, mais également sur l'enseignement agricole : préparation aux diplômes par enseignement à distance, appui au système de formation et à l'insertion professionnelle, formation de cadres et de formateurs. L'Institut Agro Dijon se mobilise pour relever les défis sociétaux actuels de la transition agroécologique et de l'alimentation durable. Lieu de recherche multidisciplinaire, les activités scientifiques de nos enseignants chercheurs sont structurées en 5 axes thématiques au sein de 6 unités de recherche : agricultures et territoires en transitions - alimentation, goût, santé, durabilité - écosystèmes microbiens naturels et contrôles - former et informer pour des systèmes agri-alimentaires durables - sciences des données.

## **IPSEN**

[www.ipsen.com/fr](http://www.ipsen.com/fr)



Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de taille moyenne, qui améliore la vie des patients grâce à la recherche, l'innovation et le développement de médicaments innovants en oncologie, dans les maladies rares et en neurosciences.

Nous nous concentrons sur le développement de traitements innovants dans nos trois aires thérapeutiques : l'oncologie, les neurosciences et les maladies rares. Nous sommes convaincus qu'en ciblant nos efforts sur les maladies et les troubles dans ces trois aires thérapeutiques, nous pouvons avoir un impact positif sur le quotidien des patients et de leurs familles.

Nos produits sont le résultat de plusieurs décennies d'expérience et de nombreuses années de recherche et développement. Nous sommes fiers du portefeuille de médicaments que nous avons mis sur le marché et nous sommes déterminés dans nos efforts de recherche et de développement de la prochaine génération de traitements pour les patients.

## **NAMSA**

[www.namsafrance.fr](http://www.namsafrance.fr)

**NAMSA<sup>®</sup>**

Depuis 1967, NAMSA aide les fabricants de dispositifs médicaux à améliorer les soins de santé. Nous sommes la seule organisation de recherche sous contrat (CRO) au monde qui soit entièrement axée sur les dispositifs médicaux et qui offre un continuum complet. Forte de son expertise mondiale en matière de réglementation et de ses connaissances thérapeutiques approfondies, NAMSA s'attache à accélérer le développement de dispositifs médicaux, en ne proposant que les solutions les plus sûres pour faire progresser les produits de ses clients tout au long du cycle de développement de manière efficace et rentable. Des essais de dispositifs médicaux aux services de recherche clinique, en passant par le conseil réglementaire, de remboursement et de qualité, nous sommes le premier partenaire de confiance de l'industrie pour des résultats de développement et de commercialisation réussis.

## PREDITOX

[preditox.fr](http://preditox.fr)



PrediTox est une société spécialisée en génotoxicologie, qui accompagne ses clients dans l'évaluation des propriétés génotoxiques, et potentiellement cancérigènes, de leurs prélèvements, échantillons ou produits.

Avec plus de 10 ans d'expérience dans ce domaine, l'équipe de PrediTox sait répondre aux attentes de ses clients grâce à sa technique innovante et ses études personnalisées réalisées à partir de nombreuses lignées cellulaires, dans une optique de criblage rapide et efficace.

## ROQUETTE

[fr.roquette.com](http://fr.roquette.com)

Roquette is a family-owned global leader in plant-based ingredients and a leading provider of pharmaceutical excipients.



Founded in 1933, the company currently operates in more than 100 countries, through more than 30 manufacturing sites, has a turnover of around 5 billion euros, and employs almost 10,000 people worldwide.

Life and nature have been our sources of inspiration for decades. All our raw materials are of natural origin. From them, we enable a whole new plant-based cuisine; we offer pharmaceutical solutions that play a key role in medical treatments; and we develop innovative ingredients for food, nutrition and health markets. We truly unlock the potential of nature to improve, cure and save lives.

Thanks to a constant drive for innovation and a long-term vision, we are committed to improving the well-being of people all over the world. We put sustainable development at the heart of our concerns, while taking care of resources and territories. We are determined to create a better and healthier future for all generations.

## SOLVAY

[www.solvay.fr](http://www.solvay.fr)

The Solvay logo features the word "SOLVAY" in a large, blue, sans-serif font. A thin vertical yellow line is positioned to the right of the text.

Solvay is dedicated to delivering essential solutions globally, making progress possible for generations. Since 1863, Solvay harnesses the power of chemistry to create innovative, sustainable solutions that answer the world's most essential needs such as purifying the air we breathe and the water we drink, preserving our food supplies, protecting our health and well-being, creating eco-friendly clothing, making the tires of our cars more sustainable and cleaning and protecting our homes.

As a world-leading company, with 9,000 employees in 41 countries and with €4.9 billion in net sales in 2023 and listings on Euronext Brussels and Paris (SOLB), its unwavering commitment drives the transition to a carbon-neutral future by 2050, underscoring its dedication to sustainability and a fair and just transition.

9H00-9H25	Café d'accueil
9H25-9H30	Accueil par Isabelle LECONTE, Présidente de la SFT
9H30-10H00	Conférence introductive : Le rôle majeur de la SFT et des sociétés savantes dans les avancées en toxicologie par Nancy CLAUDE, experte indépendante

## Un peu d'histoire...

*Modérateurs : Cécile MICHEL-CAILLET & Caroline PAGE*

10H00-10H30	Un demi-siècle d'échanges dans le domaine pharmaceutique : Retour vers le futur, Hervé FICHEUX, consultant
10H30-11H00	Risk assessment in the cosmetic field over the past 50 years, Vera ROGIERS, Research group <i>In Vitro</i> Toxicology and Dermato-cosmetology (IVTD), Professor emeritus, Vrije Universiteit Brussel
11H00-11H30	Toxicologie alimentaire : de l'imputation rétrospective à la prévision, Dominique PARENT-MASSIN, Professeure des Universités honoraire en toxicologie alimentaire
11H30-12H00	Évolution du programme de l'OCDE sur les substances chimiques, Bob DIDERICH, Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE)
12H00-12H30	Table ronde
12H30-13H50	Déjeuner, posters
13H50-14H00	Session sponsor : Charles River Safety Assessment Laboratories

# Evolution des thématiques

*Modérateurs : Isabelle LECONTE & Marie-Laure SOLA*

14H00-14H30	Evolution des lignes directrices dans le cadre de l'évaluation non clinique des médicaments à usage humain, Christian BLOT, Sanofi
14H30-15H00	Des vaccins conventionnels aux vaccins à ARN messager : the dual mindset of toxicology, Paul DESERT, Sanofi Vaccins
15H00-15H30	Les dispositifs médicaux : enjeux, évolutions et perspectives, Valérie SAUTOU, CHRU Clermont-Ferrand
15H30-16H00	La crise des opioïdes : déjà 25 ans et pour quelles perspectives ? ( <i>conférence en visio</i> ), Bruno MEGARBANE, APHP Lariboisière
16H00-16H30	Table ronde
16H30-17H00	Pause café, posters
17H00-17H15	Prix de thèse du congrès de la SFT 2024
17H15-18H30	Assemblée générale

A partir de 19h30, nous vous attendons au Palais de la Bourse  
pour la soirée du congrès !

# Evolution des thématiques (suite)

Modérateurs : Marie-Christine CHAGNON & Christian BLOT

9H00-9H30	50 nuances de tests de génotoxicité Thierry ORSIERE, IMBE, Aix Marseille Université Fabrice NESSLANY, L'Oréal R&I – SRCM/WSE
9H30-10H00	50 ans d'immunotoxicologie et ce n'est pas fini : le passé et les enjeux du futur, Marc PALLARDY, Université de Paris-Saclay
10H00-10H30	Pause café, posters
10H30-11H00	De l'apparition d'une problématique à sa prise en compte réglementaire : l'exemple des perturbateurs endocriniens, Cécile MICHEL-CAILLET, Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES)
11H00-11H30	Evaluation des risques toxicologiques dans le cas des multi-expositions aux PFAS poly- & per-fluorés, <i>via</i> l'application des Top Assays sur les substances polyfluorées (précurseurs), Frank KARG, HPC INTERNATIONAL
11H30-12H00	Table ronde
12H00-12H10	Prix de poster du congrès de la SFT 2024
12H10-13H20	Déjeuner
13H20-13H30	Session sponsor : ERBC

# Nouvelles thématiques

*Modérateurs : Paul DESERT & Joffrey DUCROQ*

13H30-14H00	Le microbiote, un acteur Santé à prendre en compte en Toxicologie, Hervé BLOTTIERE, INRAE Nantes Université
14H00-14H30	Toxicologie des nanomatériaux, Retour sur l'évolution de leur(s) réglementation(s), Jacques-Aurélien SERGENT, Solvay
14H30-15H00	Les Spécificités du Développement non clinique des Biothérapeutiques, Isabelle LECONTE, Charles River SA
15H00-15H30	Setting Limits for Nitrosamines in Pharmaceuticals ( <i>conférence en anglais</i> ), Raphaël NUDELMAN, Nudelman ChemTox Consulting
15H30-16H00	Effets phototoxiques de la lumière visible : quand l'éclairage moderne bouleverse nos équilibres naturels ( <i>conférence en visio</i> ), Dina ATTIA, Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES)
16H00-16H30	Table ronde
16H30-17H00	Conférence conclusive : Sociétés savantes : des piliers essentiels dans la gestion des connaissances scientifiques par Hervé MAISONNEUVE, Médecin de santé publique
17H00-17H10	Clôture du congrès par le/la nouveau/nouvelle Président(e) de la SFT

# Comité Scientifique

## et

# d'Organisation

**Christian BLOT**  
**Marie-Christine CHAGNON**  
**Paul DESERT**  
**Joffrey DUCROQ**  
**Isabelle LECONTE**  
**Cécile MICHEL**  
**Fabrice NESSLANY**  
**Caroline PAGE**  
**Marie-Laure SOLA**  
**Agnès CARBON**

# Résumés des Conférenciers

## Conférence introductive

# Le rôle majeur de la SFT et des sociétés savantes dans les avancées en toxicologie

Nancy CLAUDE, Dr Pharm, Ph D

Experte indépendante et Présidente d'honneur de la SFT

Les sociétés savantes sont des associations regroupant des experts et des amateurs éclairés dans un domaine spécifique (sciences, lettres, arts, etc.). Leur objectif principal est de faire progresser la connaissance dans ce domaine. Il s'agit donc d'une communauté de spécialistes qui assurent la diffusion des connaissances et la promotion de la discipline.

La société Française de Toxicologie a été créée en février 1974 à Paris et a eu comme premier Président le Pr Truhault, célèbre toxicologue de cette époque, qui occupait la chaire de toxicologie de la Faculté de Paris. Depuis, 25 présidents et présidentes se sont succédé. Rassemblant quelques dizaines de membres au départ, la SFT n'a cessé de croître au cours du temps et a assuré, de façon continue, la diffusion des nouvelles connaissances en toxicologie et a contribué activement à la formation professionnelle continue à travers ses congrès annuels et, plus récemment, ses webinars.

Membre d'EUROTOX, où plusieurs de ses membres ont exercé et exercent encore des mandats, la SFT maintient le registre français des toxicologues, qui permet d'identifier les toxicologues qualifiés.

La SFT rayonne à l'international avec l'organisation des congrès IUTOX (en 1998), EUROTOX en 2011 à Paris et bientôt en 2028 à Lyon.

Elle fait face aux nouveaux défis de la toxicologie en mettant systématiquement au programme de ses réunions des discussions sur les nouveaux sujets émergents de notre discipline

# Un demi-siècle d'échanges dans le domaine pharmaceutique : Retour vers le futur

Hervé FICHEUX

Consultant et Président d'honneur de la SFT

Cette présentation est l'occasion de revenir sur des grands sujets, des anecdotes, et de nombreuses discussions qui ont animé ces cinq dernières décennies.

De nouvelles techniques et concepts ont vu le jour et ont changé l'approche de la toxicologie et de l'évaluation du risque ainsi que le travail du toxicologue. Certains concepts ont évolué à la suite d'accident certes rare, mais qui ont marqué les esprits, quelques-uns seront abordé.

Depuis l'utilisation de la DL50, jusqu'à l'intelligence artificielle, 50 années se sont écoulées, mais une question revient constamment : En faisons-nous assez pour assurer une sécurité optimale ?

# Risk assessment in the cosmetic field over the past 50 years

Vera ROGIERS

Research group *In Vitro* Toxicology and Dermato-cosmetology (IVTD)  
Professor emeritus, Vrije Universiteit Brussel

Over the past 50 years, cosmetic ingredient risk assessment has evolved considerably, advancing through scientific innovation, important regulatory changes, increasing consumer safety awareness and animal welfare. The actual legislative framework has been built on all these developments. Here follows a brief overview:

1. Early Approaches (1970s–1980s): Safety assessments in the 1970s and 1980s primarily focused on acute toxicity and dermatological testing, often using animal-based methods like the Draize eye and skin test for irritation. Regulatory oversight was limited, relying largely on observable adverse effects. In 1976, Directive 76/768/EEC was the first science-based EU legislation which brought some standardization in product safety, labelling and advertising.

2. Regulatory Frameworks (1990s): In 1986 the 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) came in via Directive 86/609/EEC. In the so-called 6th Amendment guidelines for cosmetic safety were further refined. Important to mention is the political pressure from the European Parliament so that animal testing ban provisions were included in this legislation.

3. Shift to Non-Animal Testing (2000s): In 2003, the 7th Amendment was introduced which brought in the testing and marketing bans. This piece of legislation together with growing public concern and political pressure led to the further development of in chemico, in silico, in vitro and ex vivo alternatives to animal testing. These bans were later taken up in the Cosmetic Regulation (Regulation (EC) N°1223/2009), which further brought harmonization and modernization.

4. Modern Approaches (2010s–Present): Risk assessments now integrate advanced techniques such as New Approach Methodologies (NAMs), which include in vitro testing, genomics, and computational models. The EU Agencies ECHA, EFSA and even EMA start to endorse these approaches to minimize animal testing. Besides innovation, emphasis was being put on sustainability by implementation of the Chemical Strategy for Sustainability (2020), the European Green Deal (2021) and the intention to review the EU cosmetics Regulation in this context (2022).

5. Emerging Trends: Key trends include data integration across sources, predictive toxicology using AI, and a focus on sustainability to reduce environmental impact.

## Conclusion

Cosmetic risk assessment has evolved from basic animal tests to complex, integrative, and non-animal approaches, driven by scientific and regulatory progress as well as societal demands for safety and sustainability.

# Toxicologie alimentaire : de l'imputation rétrospective à la prévision

**Dominique PARENT-MASSIN**

Professeure des Universités honoraire en toxicologie alimentaire et Présidente d'honneur de la SFT

De l'Antiquité à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, on rapporte des épidémies potentiellement d'origine toxique dues soit à des mycotoxines, soit à des métaux lourds qui aurait influencé le cours de l'Histoire. La France créé en 1905 la première agence de sécurité sanitaire des aliments, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPPF) qui sera actif en sécurité alimentaire jusqu'à la création de l'Agence Française de sécurité alimentaire (Afssa) en 2000 puis de l'Anses.

La France imagine et institue dès 1912 le principe de liste positive, "Tout ce qui n'est pas autorisé est interdit" sur lequel repose encore aujourd'hui la plupart des réglementations dans le monde. Au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle le concept d'évaluation du risque pour le consommateur et de la DJA sont créés à l'initiative de R Truhaut et tout d'abord appliquée à des substances volontairement ajoutées aux aliments comme les additifs alimentaires, puis étendue aux produits phytosanitaires, et aux contaminants naturels comme les mycotoxines et les métaux lourds.

Depuis le début du XXI<sup>ème</sup> siècle, de nouvelles approches dans les 4 étapes de l'évaluation du risque permettent d'affiner l'évaluation du risque pour le consommateur. La toxicologie alimentaire est ainsi passée progressivement au cours des siècles de l'imputation rétrospective par les historiens de la science à la prévision grâce à l'action conjointe des toxicologues et des épéologues évaluateurs du risque.

# Évolution du programme de l'OCDE sur les substances chimiques

## Bob DIDERICH

Chef de division, Division environnement, santé et sécurité, Direction de l'environnement,  
Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE)

Bob Diderich est impliqué dans l'évaluation des dangers et des risques environnementaux liés aux substances chimiques depuis 1992, date à laquelle il a rejoint l'Agence fédérale allemande pour l'environnement.

Il a travaillé en France entre 1995 et 2002, d'abord pour le ministère français de l'Environnement puis pour l'Institut national de l'environnement et des risques industriels, où il évaluait les risques environnementaux des produits chimiques industriels et des biocides.

En 2002, il a rejoint l'Organisation de coopération et de développement économiques où il était responsable du programme coopératif d'évaluation des produits chimiques de l'OCDE et du projet de l'OCDE sur les relations (quantitatives) structure-activité.

Depuis 2012, il dirige la Division environnement, santé et sécurité et supervise tous les travaux de l'OCDE sur la sécurité chimique et la biosécurité.

## *Session Sponsor n° 1*

**Charles River Safety Assessment Laboratories**

**Gaël QUESSEVEUR**

### **Development of Intracerebral Administration (Putamen) in the Cynomolgus Macaques**

Accelerating research and drug development interest for the treatment of central nervous system (CNS) diseases requires the implementation of specific administration routes in non-rodent models, particularly in non-human primate (NHP) because of its homology with humans.

Intracerebral administration requires stereotactic neurosurgery based on magnetic resonance imaging (MRI) in order to accurately visualize the target region and minimize any risk of brain damage. Real-time navigation based on MRI images is crucial to take into account the interindividual variability and thereby adjust the trajectory during mini-invasive procedures, ensuring optimal targeting and potentially better efficacy of the drug candidates.

In our project, we used a mobile 1.5T MRI equipment coupled with the FDA approved ClearPoint® Navigation System to perform a bilateral administration of an AAV9 vector coding for a green fluorescent protein in the putamen. This presentation will provide an overview of the technical challenges and preliminary results demonstrating the efficacy of this novel stereotactic approach to administer gene product-based drug candidate such as AAVs at a preclinical stage.

# Évolution des lignes directrices dans le cadre de l'évaluation non clinique des médicaments à usage humain

Christian BLOT

Nonclinical Dossier Expert, Global Research, Sanofi

Pour répondre à un développement toujours de plus en plus mondialisé des médicaments à usage humain, les approches réglementaires qui régissent l'évaluation non clinique sont parvenues à une harmonisation établie grâce à un processus tripartite initié depuis près de 35 années par les autorités sanitaires, les experts académiques et l'industrie pharmaceutique de l'Union européenne, des États-Unis et du Japon.

En particulier, la Conférence Internationale d'Harmonisation (International Conference for Harmonization, ICH) a permis la convergence de standards technico-réglementaires qui facilitent les interactions entre les promoteurs des essais cliniques et les autorités sanitaires dont un des buts est de garantir une maîtrise de la sécurité des populations. De nombreuses lignes directrices de sécurité non clinique ont été approuvées par cette organisation alors que d'autres répondant plus spécifiquement à des problématiques ou approches thérapeutiques nouvelles sont en cours d'élaboration (e.g., thérapies géniques).

En l'absence de directives ICH sur des questions identifiées, les agences européennes et américaines (EMA, FDA) implémentent d'autres directives dont certaines ont pu être rédigées dans l'urgence à la suite d'évènements dramatiques qui n'ont pas pu être prédits en raison d'une faible valeur translationnelle des modèles expérimentaux. Ces directives font également l'objet de révisions en relation avec l'expérience acquise permettant d'intégrer des alternatives à l'expérimentation animale, et d'ouvrir la porte à un changement de paradigme dans les méthodologies utilisées.

Compte tenu de ces éléments, les lignes directrices sont en évolution constante, ouvrant la voie vers de nouvelles perspectives et nouveaux défis en termes de détection et/ou de prédiction du risque d'un nouveau médicament.

## Des vaccins conventionnels aux vaccins à ARN messenger : the dual mindset of toxicology

Paul DESERT

Global Head of Non-Clinical Safety & Predictive Sciences,  
Sanofi Vaccines R&D, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile

Depuis 50 ans, le support toxicologique aux vaccins dits « conventionnels » s'est largement enrichi, impliquant des design d'études de toxicologie réglementaires qui se sont fortement rapprochés de ceux des études pivotales médicament.

Avec l'avènement des vaccins à ARN messenger, les approches toxicologiques ont récemment été amenées à évoluer de nouveau, notamment pour prendre en compte cette nouvelle modalité prophylactique constituées de (i) un ou des ARN messagers, entités biologiques, dont le support toxicologique se rapproche de celui des vaccins conventionnels, qui sont encapsulées dans (ii) des nanoparticules lipidiques, dites LNPs, entités chimiques, dont certains aspects du support toxicologique aux médicaments sont mis en œuvre.

Cette dualité du support toxicologique aux vaccins et aux médicaments est déclinée dans les stratégies de test de vaccins à ARN messenger. Cette présentation a pour but de donner une vue globale de l'un et l'autre type de support toxicologique mis en œuvre, tel un match de ping-pong.

# Les dispositifs médicaux : enjeux, évolutions et perspectives

Valérie SAUTOU

CHRU Clermont-Ferrand

Les dispositifs médicaux (DM) sont des produits de santé largement utilisés dans la prise en charge des patients à des fins diagnostiques ou thérapeutiques, ou pour compenser un handicap. Ils sont soumis aux exigences du règlement européen 2017/745 dont la conformité est matérialisée en Europe par le marquage CE. Celui-ci précise que certains types de DM ne doivent pas contenir de substances CMR 1A et 1B et/ou perturbateur endocrinien à des quantités supérieures à 0,1% en masse à moins d'en justifier la présence.

Pour réaliser l'évaluation des composés extractibles et relargables d'un DM, l'industriel s'adossera à la norme 10993. L'interprétation des limites acceptables est basée sur une analyse de risque prenant en considération un certain nombre de paramètres mais qui reste complexe au regard des spécificités de certains DM, de leur utilisation en vie réelle. Par ailleurs, la prise en charge médicale nécessite souvent l'utilisation conjointe de plusieurs DM mettant en évidence la problématique des multi-expositions à des composés CMR/PE.

Nous montrerons à travers quelques exemples la difficulté d'évaluer le risque toxicologique dans des conditions de vie réelle, la nécessité d'améliorer les modèles pour optimiser la sécurité des DM sans diminuer leurs performances et la fonctionnalité attendues.

## *La crise des opioïdes : déjà 25 ans et pour quelles perspectives ?*

**Bruno MEGARBANE**

Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, Université Paris Cité,  
INSERM UMRS-1144, Paris, France. Bruno.megarbane@lrb.aphp.fr

Depuis déjà 25 ans, les opioïdes représentent la première cause de décès toxique dans les pays occidentaux. Une épidémie de décès liés aux overdoses d'opioïdes sévit aux Etats-Unis, avec quatre vagues successives liées respectivement aux opioïdes de prescription, à l'héroïne, au fentanyl et à la combinaison de fentanyl/stimulants illicites. Les objectifs de cette conférence sont d'explicitier les raisons de cette épidémie, les mécanismes impliqués dans les effets respiratoires induits par les opioïdes et les stratégies utilisées pour reverser et prévenir cette toxicité menaçante.

La hausse d'utilisation des analgésiques opioïdes au début du XXI<sup>e</sup> siècle aux Etats-Unis a été attribuée à l'enseignement erroné des médecins, à la multiplication de prescriptions inadéquates et au marketing abusif d'une entreprise, Purdue Pharma, accusée d'avoir causé la mort d'un demi-million de personnes. La prescription d'un opioïde à un membre de sa propre famille était devenue un facteur de risque de survenue d'une surdose, même chez une personne sans avoir reçu de prescription d'opioïde. De puissants analogues structuraux du fentanyl, synthétisés à l'origine comme candidats-médicaments, sont devenus des drogues d'abus. Cependant, malgré une baisse rapide de la consommation d'opioïdes de prescription depuis 2010, les décès par surdose ont continué à augmenter. En 2022, environ 58 millions de pilules falsifiées et 13 tonnes de poudre de fentanyl ont été saisies, totalisant 388 millions de doses mortelles. La consommation récréative de fentanyl en combinaison aux drogues stimulantes (cocaïne et amphétamines) représente désormais le fer de lance de l'épidémie. Divers facteurs ont contribué à la progression de l'épidémie, notamment la disponibilité accrue de ces substances, l'émergence de nouvelles molécules synthétiques, le développement de composés à haut risque de dépendance, l'acquisition rapide d'une tolérance, l'utilisation multiple de drogues, la vulnérabilité individuelle génétique/non génétique, et même le mode de vie sociétal actuel.

Les opioïdes provoquent une dépression dose-dépendante des centres respiratoires, avec réduction de la sensibilité du tronc cérébral au CO<sub>2</sub>, dépression des centres pontiques et médullaires impliqués dans le rythme de ventilation et augmentation du seuil apnéique. Cette dépression se traduit au repos par une diminution de la fréquence respiratoire et une réduction proportionnelle du volume minute, une diminution de la PaO<sub>2</sub> et du pH artériel ainsi qu'une augmentation de la PaCO<sub>2</sub>. Les effets liés aux opioïdes sont attribués à leurs interactions avec les récepteurs opioïdes mu<sub>2</sub> et delta, alors que les récepteurs kappa ne semblent pas impliqués. Divers mécanismes alternatifs ont été proposés, notamment l'apparition de la rigidité du diaphragme (le « syndrome de la paroi thoracique en bois »), comme avec les dérivés du fentanyl. Les opioïdes sont responsables d'un toxidrome typique avec coma, myorelaxation, myosis serré et bradypnée. Au lit du patient, la SpO<sub>2</sub> et la fréquence respiratoire sont de bons indicateurs de la capacité ventilatoire, mais ils fournissent peu d'information sur l'effet des toxiques sur le contrôle de la ventilation. La PaCO<sub>2</sub> et le volume minute sont des mesures directes de la ventilation, mais ils restent difficiles à évaluer en continu. La naloxone est l'unique antidote disponible en clinique. C'est un antagoniste pur des récepteurs mu

(haute affinité), kappa et delta, sans propriétés agonistes. Elle présente un métabolisme de premier passage élevé (faible biodisponibilité orale) et doit donc être administré par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale. Elle a une demi-vie plasmatique courte (50 min) avec une durée d'action limitée (1 à 4 h). Son administration entraîne une réversion dose-dépendante des effets liés aux opioïdes ; mais des doses élevées peuvent précipiter le sevrage. Les stratégies de réduction de risque de décès par surdose aux opioïdes sont basées sur l'utilisation large des traitements de substitution et la mise à disposition en communauté de naloxone dite « take home ». Des stratégies pharmacologiques novatrices sont en phase de développement préclinique avec des échéances encore incertaines. La mise au point de nouveaux analgésiques et de nouvelles formulations est prometteuse.

En conclusion, les overdoses par opioïdes représentent un problème de santé mondial toujours menaçant. Des recherches en toxicologie fondamentale et clinique sont nécessaires pour mieux comprendre la toxicité induite par les opioïdes et limiter les décès.

### Objectifs pédagogiques

1. Comprendre les raisons de l'épidémie de décès par surdose d'opioïdes aux États-Unis
2. Comprendre les mécanismes impliqués dans la dépression respiratoire induite par les opioïdes
3. Reconnaître la contribution de la dépendance et de la tolérance aux caractéristiques respiratoires
4. Comprendre le rôle de la naloxone et les recherches menées pour améliorer la prévention et le traitement de la toxicité induite par les opioïdes

## 50 nuances de test de génotoxicité

**Thierry ORSIÈRE**  
IMBE, Aix Marseille Université

**Fabrice NESSLANY**  
L'Oréal R&I – SRCM/WSE

La toxicologie génétique a plus de 50 ans ! Bruce Ames (16 décembre 1928- 5 octobre 2024) propose l'un des tous premiers tests de mutation génique au début des années 1970. En 1976, avec Joyce C McCann, il établit la corrélation des résultats obtenus dans le test qui porte désormais son nom avec le statut cancérigène des 300 substances testées. Il est alors question de « muta », de mutagenèse, ou encore de mutagénicité, bien plus que ce concept un peu plus large et néanmoins très restreint de toxicologie génétique.

Certes des aberrations chromosomiques avaient été notées dans les cellules malignes fin dix-neuvième - début vingtième siècle ; il avait été remarqué qu'elles étaient induites par des radiations ionisantes dès les années 1960 ; elles furent alors proposées comme biomarqueurs d'une exposition à ce type d'exposition.

C'est à partir de là semble-t-il que le concept d'initiation de la cancérogenèse par altération de la séquence sera définitivement adopté. En découlera la présence ou l'absence de doses seuils selon que l'effet est déterministe (la nature, l'ampleur et donc la gravité des effets néfastes diminuent avec la dose) ou stochastique (ce n'est pas la nature ni l'ampleur des effets néfastes qui diminuent avec la dose mais la probabilité qu'ils surviennent).

Une batterie de tests de toxicologie génétique va rapidement émerger, permettant de détecter l'aptitude des agents, notamment des petites molécules, à induire des mutations géniques, des mutations chromosomiques de structure et de nombre. La culture des faibles doses, des absences de seuils, va également découler tout d'abord de cette famille de toxiques que sont les génotoxiques. Une déclinaison de tests réglementaires va naître rapidement, et ces lignes directrices vont évoluer régulièrement. La toxicologie génétique sera bien évidemment soumise à tous les défis et changements de paradigme qu'a connu la toxicologie au cours de 50 dernières années : principe des 3R, émergence de la problématique des nanoparticules, techniques « omics » et de séquençage, développement de modèles in vitro toujours plus « sophistiqués », représentativité des modèles biologiques, faibles doses, effets mélanges, exposomes, « One Health »...

Se confronteront parfois, se complémenteront surtout des tests réglementaires et des méthodes innovantes, les unes ayant la puissance empirique que les années leur confèrent, les autres, les vertus et promesses du haut débit et de la pertinence scientifique.

Marc PALLARDY

INSERM UMR 996, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay

L'immunotoxicologie est une discipline qui étudie les interactions entre les substances chimiques, physiques ou biologiques et le système immunitaire. D'où est issu le terme « Immunotoxicologie » Il est communément accepté que l'origine de la prise en compte des effets sur le système immunitaire lié à une exposition aux produits de l'environnement est une publication issue du RIVM à la fin des années 70 (Vos JG. CRC Crit Rev Toxicol. 1977). Cette publication concernait avant tout l'immunosuppression et ses conséquences possibles sur la santé humaine. De ce fait, l'essentiel de la recherche a concerné pendant de longues années la compréhension des mécanismes de l'immunosuppression aux polluants environnementaux (dioxine, PCB, HPA...) et le développement de modèles d'évaluation. Mais ce n'est que très récemment que l'exposition à des produits de l'environnement a été lié à des effets mesurables sur la santé humaine avec les PFAS et les infections aériennes supérieures ; mais aussi le récent classement du PFOA dans le groupe 1 de la classification des produits cancérigènes par l'IARC en partie lié à son mécanisme immunosuppresseur.

Mais la compréhension de l'immunité, la découverte des cytokines/chimiokines leur production sous forme recombinante, la culture de cellules de l'immunité et l'identification des nombreuses cellules de l'immunité grâce aux anticorps monoclonaux a permis d'aborder d'autres aspects de l'immunotoxicologie. C'est le cas des mécanismes de l'allergie avec l'apparition du pi-concept développé par W. Pichler et la mise en évidence de lymphocytes T reconnaissant des petites molécules comme les bêta-lactames. Mais la compréhension des effets immunotoxiques au cours du temps se fait aussi au travers d'accidents ou d'effets secondaires liés à l'emploi de produits modulant l'immunité : anticorps thérapeutiques et « cytokine release » et « immune check point inhibitor » et maladies « auto-immunes ».

Les récents progrès de la recherche ont finalement permis d'identifier les « Key Characteristics » permettant d'identifier un produit immunotoxique et aussi de définir une AOP de l'allergie cutanée suite à l'exposition aux produits chimiques.

# De l'apparition d'une problématique à sa prise en compte réglementaire : l'exemple des perturbateurs endocriniens

Cécile MICHEL-CAILLET

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Quand on présente les perturbateurs endocriniens, on cite souvent *Le Printemps silencieux*, livre que Rachel Carson publia en 1962, comme élément fondateur de cette notion devenue récemment une classe de danger dans le cadre du règlement CLP<sup>1</sup>. Plus de 50 ans se sont écoulés entre ces deux évènements...

Dans ce livre, Rachel Carson alertait sur les conséquences de l'utilisation massive du DDT sur la disparition des oiseaux. Le DDT est un organochloré utilisé comme insecticide et acaricide qui a participé à l'éradication du paludisme en EU et aux US. Elle identifiait que le DDT et son métabolite le DDE, tous deux xéno-estrogènes, entraînaient des problèmes de reproduction mais aussi la formation de coquilles d'œufs plus fines chez les oiseaux, occasionnant une hausse de la mortalité.

Dans cet exemple, les effets visibles de ces substances étaient dû à des expositions environnementales à doses fortes, permettant d'établir un lien de causalité entre exposition à la substance chimique et effet néfaste observé. La problématique des effets des substances chimiques à doses environnementales ainsi que l'effet des mélanges n'étaient pas abordés dans le livre.

Dans un premier temps, je vous montrerai les étapes inhérentes à la construction d'une réglementation permettant la prise en compte de ce danger (au sens du règlement CLP) et les difficultés rencontrées, parmi lesquelles les débats autour de la définition.

Je me focaliserai ensuite sur les données nécessaires à l'identification d'un perturbateur endocrinien. Nous verrons comment les problématiques de doses environnementales et de mélange complexifient cette identification.

Dans une dernière partie, nous discuterons des enjeux et défis liés à cette question des données.

Le livre militait pour une utilisation prudente et responsable des produits chimiques qui tiendrait compte de leur impact sur les écosystèmes. C'est la philosophie développée dans la « EU's chemicals strategy for sustainability towards a toxic-free environment » (CSS2) qui définit la trajectoire des réglementations européennes sur les substances chimiques.

---

<sup>1</sup> Règlement européen n° 1272/2008, dit CLP pour classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges

<sup>2</sup> [https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy\\_en](https://environment.ec.europa.eu/strategy/chemicals-strategy_en)

# Évaluation des risques toxicologiques dans le cas des multi-expositions aux PFAS poly- & per-fluorés, via l'application des Top Assays sur les substances polyfluorés (précurseurs)

Frank KARG

Dr. rer. nat. (es. Sc.) / Directeur Scientifique - HPC INTERNATIONAL / Hôtel de Recherche – Centre Médical de Perharidy – 29 680 Roscoff

Les PFAS : per- & poly-fluoro-alkyl substances sont devenus progressivement, depuis des années 1960, un problème environnemental majeur, également pour la Santé Publique, en raison de leur application multiple et vaste (historique et partiellement actuelle), par exemple dans les détergents, des mousses anti-incendies (AFFF), le traitement et l'imperméabilisation des textiles, papiers, cartons et bois, pour la galvanisation, dans les peintures et laques, dans les éléments électroniques, certaines huiles hydrauliques et pour la production des fluoro-polymères. D'autres sources de pollution de l'environnement (air, eaux, sols et aliments) sont les émissions des incinérateurs, les lixiviats des anciennes décharges et les épandages des certaines boues de stations d'épurations sur des terrains agricoles. Cette menace environnementale et pour la santé publique des PFAS commence à être prise en compte en Europe petit à petit depuis les années 2010 et fortement depuis 2022. Par conséquent, les PFAS se retrouvent aujourd'hui dans les sols, les eaux souterraines, les aliments et l'eau potable ainsi que dans les gaz du sol et l'air ambiant pour une famille de PFAS volatils. Entre 9 000 à 12 000 polluants (monomères) synthétiques de PFAS ont été produits.

Dans le cas de la présence des très nombreux PFAS poly-fluorés (ou « Précurseurs ») leur bio-transformation dans l'environnement en PFAS per-fluorés (souvent plus toxiques et très stables) peut être anticipée via le Top Assay (Total Oxidizable Precursor Assay), afin d'intégrer le très grand nombre de PFAS poly-fluorés transformables dans l'évaluation des risques toxicologiques. Les PFAS volatils, par ex. comme les alcools fluoro-télomères (FTOH) ou les PFAS ultracourts (TFA, etc.), présents dans les sols, eaux superficielles et souterraines et gaz du sol, pourront migrer vers l'air ambiant des bâtiments potentiellement destinés à des usages sensibles (ERP : Ecoles, Crèches, etc.) ou résidentiels, ce qui nécessite leur intégration dans les EQRS. La méthodologie des évaluations quantitatives des risques toxicologiques et sanitaires (EQRS) liés aux expositions par des PFAS est présentée.

Les évaluations quantitatives des risques toxicologiques et sanitaires (EQRS) pourront être réalisées concernant les expositions aux PFAS, soit par la mesure des concentrations dans les milieux d'exposition soit par la modélisation du transfert des polluants d'un compartiment à l'autre (par ex. des polluants dans les eaux souterraines ou du sol vers les gaz du sol et l'air ambiant ou vers l'eau potable et les aliments). Des données toxicologiques sous forme de VTR des PFAS (Valeurs Toxicologiques de Référence) sont à rechercher et à actualiser au niveau international à chaque évaluation des risques. Les VTR les plus récentes sont disponibles surtout aux USA (EPA, ATSDR...) et, en Europe, au niveau de l'EFSA.

Selon l'OCDE les PFAS sont définis comme des substances contenant au moins un méthylène totalement fluoré sans être lié à un atome d'hydrogène ou à un autre halogéné. Les PFAS constituent donc un large groupe de congénères qui diffèrent par la longueur de leur chaîne fluor-carbonée, la

présence d'une chaîne alkylénique (poly-fluorée) et la fonctionnalisation de leur terminaison hydrophile (carboxylique ou sulfonique, par exemple). Par contre, la simple définition des PFAS par « un méthylène totalement fluoré sans être lié à un atome d'hydrogène ou à un autre halogéné » est couramment critiquée, car elle concerne également certains médicaments (monomères) et fluor-polymères inertes. Uniquement les PFAS monomères toxiques sont visés par les Évaluations Quantitatives des Risques Sanitaires et toxicologiques (EQRS), car les fluor-polymères inertes (comme des pièces médicales d'implantation, etc.) et d'autres produits sont plutôt bénéfiques en médecine, industrie aérospatiale, automobile etc.

Les effets toxicologiques associés aux PFAS sont nombreux et touchent des cibles biologiques et biochimiques diverses. Leur toxicité hépatique, mise en évidence essentiellement pour des composés à longues chaînes et, d'une manière générale les PFAS perturbent le métabolisme lipidique. D'autres effets des PFAS sont l'immunotoxicité et des perturbateurs endocriniens, même si la relation entre les PFAS et les perturbations thyroïdiennes reste controversée. Les observations épidémiologiques ont mis en évidence une réduction des poids de naissance des nouveau nées associée à une sur-exposition aux PFAS. En 2023, L'IARC a classé le PFOA (acide per-fluoro-octanoïque) en substance cancérigène pour l'homme (Groupe 1). Cette classification du PFOA repose aujourd'hui sur des preuves suffisantes de cancers chez l'animal (exposé via l'alimentation) et sur des preuves fortes relatives aux mécanismes pouvant avoir une occurrence chez l'Homme. Le lien entre le PFOA et l'apparition de carcinome des cellules rénales et de cancer des testicules reste limité. Le PFOS a été classé comme potentiellement cancérigène pour l'homme (Groupe 2B).

Les critères scientifiques des choix des des VTR (Valeurs Toxicologiques de Référence) sont proposés, car de nombreux VTR ont été publiés entre 2016 et 2024. Ce choix des VTR constitue une étape importante de l'Évaluations Quantitative des Risques Toxicologiques et Sanitaires (EQRS), car leur évolution est rapide en ce qui concerne les PFAS.

La plus grande inconnue dans les effets des mélanges par des PFAS concerne la grande partie des PFAS poly-fluorés. Il est recommandé d'appliquer les analyses des PFAS (28 – 70 molécules) avant et après le « Top Assay ». Le « Top Assay » (Total Oxidizable Precursor) transforme les PFAS poly-fluorés vers les PFAS per-fluorés. Dans l'environnement, l'ensemble des PFAS poly-fluorés (Precurseurs) sont bio-transformés vers les PFAS per-fluorés stables. Via le « Top Assay » il est possible d'intégrer dans l'évaluation des risques sanitaires immédiatement les PFAS per-fluorés, produits des bio-transformations dans un scénario d'exposition.

Certaines expositions aux mélanges sont à évaluer attentivement, et notamment entre le PFOA, PFOS, le bisphénol-A et le méthyle-parabène. Le cas d'une exposition aux mélanges de PFOA, bisphénol-A et méthyle-parabène provoque la prolifération des cellules épithéliales des seins par suppression de l'apoptose. L'exposition faible aux mélanges de PFOA et PFOS a montré un effet synergique, cancérigène en transformant des cellules épithéliales des seins (MCF-10A) en tumeurs malines phénotypiques ce qui permet la prolifération des métastases selon Pierozan et al. 2023 et Pesonen et al. 2024). L'auteur a aussi décrit les approches plus détaillées de l'EQRS, notamment avec la prise en compte large des PFAS poly-fluorés par le Top Assay dans le Guide (fiches) de gestion des PFAS de la SFSE (Société Francophone de Santé et Environnement / F. Karg et al. 2023 & 2024.

**ERBC**

**Alexandre BIDAUT**

**ERBC – Connect non clinical neurology solutions**

Non clinical tools in neurology sciences have become increasingly used to face the challenges associated with most recent progresses in the development of drugs and chemicals. Whether drugs are intended for targeted neurology indications requiring direct administration into the central nervous system, or whether drugs and chemicals demonstrate neurotoxic profile requiring specific investigations, dedicated in vivo tools in the field of neurology are needed. ERBC has demonstrated expertise using most advanced techniques. Recent examples using intracerebral and intrathecal administrations followed by image-supported biodistribution analyses will be presented. Exploratory testing of the nervous function including electroneuromyography, nerve conduction velocity, auditory startle response and memory tests will be covered. Lastly, most recent morphologic assessment tools of the nervous system will be addressed with special focus on developmental histomorphometry and dorsal root ganglia histopathology. Whilst challenges linking to neurology sciences grow, ERBC teams bring concrete solutions for successful non clinical drug and chemical development.

**ERBC – Connecter les solutions non cliniques en neurologie**

Les outils scientifiques précliniques en neurologie sont de plus en plus utilisés pour relever les défis associés aux derniers progrès dans le développement de médicaments et de produits chimiques. Qu'il s'agisse de médicaments destinés à des indications ciblées en neurologie, nécessitant une administration directe dans le système nerveux central, ou de médicaments et produits chimiques présentant un profil neurotoxique nécessitant des investigations spécifiques, des outils in vivo dédiés dans le domaine de la neurologie sont nécessaires. ERBC a démontré son expertise dans l'utilisation des techniques les plus avancées. Des exemples récents d'administration intracérébrale et intrathécale suivies d'analyses de biodistribution, assistés par imagerie, seront présentés. Les tests exploratoires de la fonction nerveuse comme l'électroneuromyographie, la vitesse de conduction nerveuse, la réponse auditive de sursaut et les tests de mémoire seront abordés. Enfin, les plus récents outils d'évaluation morphologique du système nerveux seront présentés en mettant l'accent sur l'histomorphométrie du développement et l'histopathologie des ganglions spinaux. Alors que les défis liés aux sciences neurologiques sont de plus en plus nombreux, les équipes d'ERBC apportent des solutions concrètes pour la réussite du développement des médicaments précliniques et des produits chimiques.

# Le microbiote, un acteur santé à prendre en compte en toxicologie

Hervé BLOTTIÈRE

Nantes Université, INRAE, UMR 1280, PhAN, 44000 Nantes  
Université Paris-Saclay, INRAE, MetaGenoPolis, 78352 Jouy-en-Josas ;

Le rôle clé du microbiote intestinal dans notre santé a été largement révélé ces dernières années. Des modifications de la composition et des fonctions du microbiote (appelés dysbioses) ont été démontrés dans de nombreuses pathologies.

Dans le contexte de la toxicologie, le microbiote peut être un acteur impliqué dans les effets toxicologiques de certaines molécules. Inversement, de nombreuses molécules, dont les antibiotiques, certains polluants ou pesticides, ou certains médicaments, à travers leurs effets sur le microbiote peuvent contribuer aux effets délétères sur notre Santé.

A travers quelques exemples choisis, nous essayerons de comprendre pourquoi il est important d'intégrer le microbiote, et surtout les fonctions de celui-ci, dans les études toxicologiques

Jacques-Aurélien SERGENT

Solvay

Les nanomatériaux sont perçus comme des matériaux innovants depuis le début des années 2010 même si leur connaissance est connue depuis plus de 1 500 ans. La définition associée au terme nanomatériau, ou plus récemment nanoforme sera abordée afin de présenter les différences existant au sein des différents cadres réglementaires en Europe mais aussi dans d'autres parties du monde.

Il existe actuellement en Europe également de nombreuses définitions et cadres réglementaires en fonction des marchés envisagées (tels que les définitions en cosmétiques ou additifs alimentaires). Le panorama des cadres réglementaires sera également complété par les définitions et cadres nationaux, tels que les inventaires français ou belges afin de présenter la diversité et complexité des différents cadres réglementaires co-existant autour de la mise sur le marché des nanomatériaux.

REACH a récemment été amendé de façon spécifique pour les nanomatériaux et les spécificités des méthodes à employer seront également abordées.

# Les spécificités du développement non clinique des biothérapeutiques

Isabelle LECONTE

Charles River Safety Assessment, 69210 Saint Germain Nuelles

Les médicaments, il y a 50 ans, étaient tous des molécules issues de la synthèse chimique. Les premières Nouvelles Entités Biologiques (NBEs) ou Biothérapeutiques ont été mis sur le marché dans les années 1980s. Leur expansion s'est accélérée depuis une quinzaine d'années pour atteindre en 2022, 50% des médicaments approuvés par l'autorité de santé américaine (FDA). Les enjeux de leur développement sont considérables car ils ciblent pour la plupart des maladies encore incurables (Alzheimer, Parkinson, maladies auto-immunes...) ou pour lesquelles les effets secondaires conventionnels sont très importants comme dans le cas des anti-cancéreux. Les propriétés liées à leur taille, leur spécificité unique pour leur cible et leur antigénicité potentielle les rendent assez différents des nouvelles entités chimiques (NCEs) quant à l'évaluation de leur sécurité. Ce sont ces caractéristiques que nous allons discuter en montrant quel est leur impact sur le développement non clinique. Elles sont même à l'origine d'une guideline ICH S6 spécifique issue en 1997 et révisée en 2011, pour aider les industries pharmaceutiques dans le développement non clinique de ces Biothérapeutiques.

Une classe particulière de molécules ciblant l'ARN messager des protéines, appelée Oligonucléotides (ONTs), est également comparée à la fois aux NCEs et aux NBEs car, comme vous le verrez, elles ont une structure issue de la synthèse chimique mais avec des propriétés qui les positionnent à mi-chemin pour leur développement non clinique.

Et aujourd'hui l'ingénierie des biologiques crée tous les jours de nouvelles entités qui sont autant de challenges pour l'évaluation de leur sécurité, comme les Anticorps monoclonaux conjugués avec une NCE ou un ONT.

Les médicaments dits »de thérapie innovante « ne sont pas dans le scope de la Guideline ICH S6 (R1) et ne seront pas abordés ici.

# Setting limits for nitrosamines in pharmaceuticals

**Raphael NUDELMAN**

Nudelman ChemTox Consulting

N-nitrosamine impurities in pharmaceuticals have been a major regulatory concern for the past six years. While industry and regulators have made significant strides in improving quality and safety, several areas still require further refinement and consensus.

The establishment of acceptable intake (AI) limits for N-nitrosamines has evolved considerably over this period.

This presentation will explore current methodologies for setting AI limits and highlight points of contention within the field.

# Effets phototoxique de la lumière visible : quand l'éclairage moderne bouleverse nos équilibres naturels

Dina ATTIA

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

La généralisation des LED dans notre environnement lumineux soulève de nouvelles questions de santé publique. Au-delà des effets bien connus de la lumière ultraviolette, la lumière visible elle-même peut induire des effets biologiques significatifs, notamment via sa composante bleue. Cette présentation fait le point sur les connaissances actuelles concernant la phototoxicité de la lumière visible, en s'appuyant sur quinze années d'expertise développée à l'Anses.

Nous examinerons comment différentes longueurs d'onde du spectre visible interagissent avec nos tissus, depuis les effets délétères de la lumière bleue jusqu'aux propriétés protectrices de la lumière rouge. Cette dualité pose la question du déséquilibre spectral introduit par les LED, riches en bleu mais pauvres en rouge. Les implications sont multiples : stress oxydatif cellulaire, perturbation des rythmes biologiques, fatigue visuelle, et possible impact sur le développement de la myopie.

Ces constats nous amènent à repenser nos stratégies d'éclairage particulièrement pour les populations vulnérables comme les enfants. Cette réflexion s'inscrit dans un contexte plus large d'évolution de notre environnement lumineux et de ses conséquences sur la santé humaine

## Conférence conclusive

# Sociétés savantes : des piliers essentiels dans la gestion des connaissances scientifiques

Hervé MAISONNEUVE

MD, MBA

[www.redactionmedicale.fr](http://www.redactionmedicale.fr)

En France, environ 4000 Sociétés savantes sont répertoriées dans un annuaire. Leur histoire est très liée aux publications scientifiques jusqu'au 20ème siècle, montrant l'importance d'enregistrer, d'évaluer, de diffuser et d'archiver les connaissances. Au 20ème siècle, sont apparues les Universités, les Académies, les Agences et d'autres acteurs mercantiles qui ont aussi contribué à la gestion des connaissances scientifiques.

Les Sociétés savantes ont partagé le pouvoir. Ce sont des organisations sans but lucratif que l'on peut définir ainsi : « Groupe organisé, dans un champ disciplinaire donné, dont les adhérents ont pour objectif de rendre compte de leurs travaux, d'améliorer la connaissance dans leur domaine, d'assurer la formation et la recherche, de diffuser les résultats de leurs activités, de soutenir et promouvoir leur discipline ».

Les missions varient selon les disciplines. Les principales sont : organiser des congrès, publier des revues scientifiques, proposer des recommandations, contribuer à la recherche (bourses, prix). Cotisation des membres, congrès, revues scientifiques, sponsoring, voire legs sont les sources de revenus.

Elles doivent se réinventer pour surmonter de nombreux défis : coûts d'organisation des congrès en augmentation sans pouvoir répercuter ces coûts sur les inscriptions, communication par voie numérique et place dans les réseaux sociaux, diminution des ressources des revues avec les nouveaux modèles économiques remplaçant les abonnements, fidélisation des membres et attraction des jeunes générations dont les comportements évoluent vite.

Avec les revues prédatrices et de piètre qualité, les savoirs sont en péril... et les Sociétés savantes pourraient aider leurs membres à exercer un esprit critique.

# Posters

# Gestation is a more vulnerable period than lactation for titanium dioxide nanoparticles exposure worsening colitis

[Melvin Airaud](#)<sup>1</sup>, Sandrine Menard<sup>1</sup> and Frédérick Barreau<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Recherche en Santé Digestive (IRSD), INSERM UMR-1220, Purpan Hospital, CS60039, University of Toulouse, INSERM, INRAE, ENVT, UPS, 31024 Toulouse Cedex 03, France.

**Background:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are non-communicable chronic disorders, associated with a break of the intestinal barrier functions and a loss of tolerance toward intestinal microbiota. In mammals, perinatal period is crucial for gut development and appropriate host microbiota relationship. IBD aetiology is still unknown but genetic, microbial and some environmental factors are clearly involved. Among environmental factors, perinatal exposure to foodborne dioxide-titanium nanoparticles (TiO<sub>2</sub> NP), aggravates DSS-induced colitis in offspring mice.

**Aims:** Decipher the relative importance of gestational vs lactating period for exposure to TiO<sub>2</sub> in colitis onset in offspring.

**Methods:** Female mice were exposed to TiO<sub>2</sub> NP (9 mg/kg of body weight/day) in drinking water during gestation (3 weeks), lactation (4 weeks) or both (7 weeks). Intestinal permeability was assessed in Ussing chamber using FITC Dextran 4 kDa (FD4). IgA, IgG, lipocalin and calprotectin as well as antimicrobial protein (lysozyme), were measured in faeces as markers of inflammation. Those measurements were performed at Post-natal day PND30 (weaning) and end of colitis protocol. DSS-induced colitis was performed on male and female offspring on post-natal day 77 (PND77). Colitis was induced by 3% DSS in drinking water for 5 days and mice sacrificed 2 days after. Colitis severity was scored by macroscopic observation of colon inflammation.

**Results:** At PND30, significant increase of intestinal permeability was induced by gestational plus lactating exposure to TiO<sub>2</sub> NP in male while a tendency was observed for gestation. This augmentation is associated with an increase of IgG in faeces. In DSS-induced colitis, macroscopic scores of inflammation were higher in male and female offspring exposed during gestation or both.

**Conclusion:** Our results showed that gestation appears to be more critical period than lactation for exposure to TiO<sub>2</sub> NP exacerbating colitis at adulthood. This result is of particular interest for public health recommendation in pregnant women.

## A regulatory accepted in-silico model for the acute oral toxicity of esters

Emel Ay-Albrecht<sup>1</sup>, Marie Darracq<sup>1</sup>, Gaspard Levet<sup>1</sup>, Etienne Bourgart<sup>1</sup>, Carole Charmeau-Genevois<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KREATiS SAS, L'Isle d'Abeau, France

E-mail contact: [carole.charmeau@kreatis.eu](mailto:carole.charmeau@kreatis.eu)

**Keywords:** acute oral toxicity, mechanisms of toxic action, esters

An *in-silico* model used as regulatory accepted stand-alone, was developed to predict the acute toxicity estimation (ATE) for acute oral toxicity (AOT) according to the CLP classification for specific mono-constituent esters. This model is based on a decision tree identifying specific esters. The model performance is illustrated using a fragrance, Patchoulyl-acetate, as case-study.

All AOT studies on esters were extracted from ECHA dossiers and were validated in agreement with the OECD guidelines. The applicability domain was defined based on a decision tree using multiple physicochemical descriptors and structural fragments related to different mechanisms of toxic action. Chemical family such as phthalate,  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester, lactone, alkyl diester separated by one carbon, and O-phenyl ester were consequently excluded of the applicability domain. Furthermore, esters with a CLP harmonised classification were excluded and the molecular weight range of the training set was also taken into account. Finally, a statistical analysis was performed on the prediction to evaluate the probability for the substance to be not classified for AOT according to the CLP.

The fragrance, Patchoulyl-acetate is inside the applicability domain of the model, and the Tanimoto structural similarity was calculated with a threshold of 0.7. The model identified 6 structural analogues with a similarity index  $\geq 72\%$  with an ATE  $> 2000$  mg/kg bw. Therefore, Patchoulyl-acetate was predicted to be not classified for AOT with a p-value of  $6.4 \times 10^{-5}$ , which is below the 5% threshold. The structural similarity between the 6 analogues and Patchoulyl-acetate, as well as the absence of CLP classification of the analogues is not due to the chance.

This model was developed to assess specific AOT based on physicochemical, structural and mechanistic features of the substances to predict ATE with high confidence. This model is the first keystone of a larger accurate and regulatory reliable AOT model currently under development.

## Tritiation modifies the genotoxicity of steel and cement particles

**R. Castel**(1), V. Tassistro (1), L. Plantureux (2), S. Robert (2), O. Debellemanni re (3), M. Payet (3),  
V. Malard (3), T. Orsi re (1)

(1) IMBE, Equipe Biomarqueurs Environnement Sant , AMU, CNRS, IRD, AU, Marseille, France;

(2) C2VN, AMUTICYT, AMU, INSERM, INRAE, UFR de Pharmacie, Marseille, France;

(3) CEA, IRFM, 13108 Saint Paul lez Durance, France

Tritium is a radionuclide of hydrogen with a half-time of 12.3 years, and its  $\beta$ -emission has an energy of 5.7 keV. Tritium is produced by nuclear power plants at an estimated level of  $0.1 \cdot 10^{18}$  Bq/year. It easily permeates in the building materials and their decommissioning can generate tritiated particles of steel and cement. Such particles could be inhaled by workers, and partly dissolve in the alveolar mucus and release tritium in the form of tritiated water. The insoluble fraction could remain in the lungs and be phagocytosed by macrophages.

The aim of the TITANS project was to evaluate the potential genotoxicity of such particles on macrophages.

To obtain macrophages, THP-1 monocytes were differentiated with PMA. Cells were exposed up to 100  $\mu\text{g/ml}$  of particles. The particles' internalization was assessed by an image flow cytometer. DNA damage was evaluated by the  $\gamma\text{H2AX}$  assay (2h and 24h exposures). For chromosomal damage, the micronucleus assay was applied to THP-1 monocytes (72h exposure).

The internalization of the particles was observable at 10  $\mu\text{g/ml}$ , with a dose-dependent response. Interestingly, hydrogenated particles induced little to no increase in DNA damage whereas tritiated particles induced a significant increase in DNA damage. Moreover, the lowest concentrations (1 and 5  $\mu\text{g/ml}$ ) induced the highest response despite that there was little internalization at 1  $\mu\text{g/ml}$ . For chromosomal damage, both hydrogenated and tritiated particles induced a significant increase in micronuclei formation, but the response was dose-dependent only when cells were exposed to tritiated particles.

The tritiation of the particles seem to significantly alter their genotoxic potential. Compared to previous work on pulmonary epithelial cells (BEAS-2B), THP-1 cells seem to be more sensitive to tritium, in the form of water or bound to the particles.

## Establishment of a new transgenic HepaRG cell line expressing CYP2D6: New means for in vitro toxicity assessment of xenobiotics hydroxylated by CYP2D6

**Hugo Coppens-Exandier**<sup>1,2</sup>, Flyuza Roshchina<sup>2</sup>, Estelle Schaefer<sup>3</sup>, Romain Pelletier<sup>1,4</sup>, Thomas Gicquel<sup>1,4</sup>, Christophe Chesné<sup>2,3</sup>, Anne Corlu<sup>1</sup>, Agnès Jamin<sup>2</sup> and Pascal Loyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), Inserm UMR-S 1317, INRAE UMR-A 1341, Univ Rennes, F-35000 Rennes, France

<sup>2</sup>Biopredic International, F-35760 Saint Grégoire, France

<sup>3</sup>Wepredic, F-35760 Saint Grégoire, France

<sup>4</sup>Rennes University Hospital, Clinical and Forensic Toxicology Laboratory, F-35033, Rennes, France.

Primary Human Hepatocytes (PHH) are the best-known model to study the liver specific functions. However, due to the lack of availability and high donor variability, experimental work on these cells is limited. To overcome these difficulties, HepaRG cell line shows high hepatocyte differentiation capabilities combined with a metabolic profile close to PHH. However, differentiated HepaRG cells do not express CYP2D6 protein which is essential for the biotransformation of 25% of drugs. To overcome this CYP2D6 deficit, development, and characterization of HepaRG cells stably expressing CYP2D6 was performed to enhance their toxicological assessment capabilities. Here, we characterize our genetically modified HepaRG-CYP2D6+ compared with the parental HepaRG cell line and used tramadol and perhexiline (PHX) to validate our model.

Lentiviral transductions of progenitor HepaRG cells were performed using a transgene encoding both CYP2D6 and GFP to follow the efficacy of infection. Nine CYP P450 Clint activities (including CYP2D6) were analyzed by LC/MS-MS in transgenic and parental differentiated HepaRG cells. Parental and transgenic HepaRG cells were incubated with CYP2D6 specific drugs, *i.e.* tramadol and PHX. Tramadol metabolites were quantified by LC/MS-MS. Toxicological studies of PHX were performed using LDH, ATP, Seahorse and  $\beta$ -oxydation assays.

HepaRG cells transduced with lentivirus stably express CYP2D6 enzyme at levels close to high PHH metabolizers. In parental HepaRG cell line, tramadol is mostly metabolized in N-desmethyl tramadol by CYP3A4. In contrast, the CYP2D6 transgenic HepaRG cells metabolize tramadol in both, N- and O-desmethyl tramadol as found in PHH. After PHX treatments, higher IC<sub>50</sub> is found in transgenic HepaRG cells, lower mitochondrial damages and higher  $\beta$ -oxydation are observed compared to parental cells for the same PHX concentrations. Together, these data confirmed that the two cell lines are highly similar but CYP2D6 transgenic HepaRG cells are more suitable for toxicology studies of specific compounds metabolized by CYP2D6.

# Cytological Bone Marrow Cell Differential Counts and Morphological Findings in the Common Marmoset (*Callithrix jacchus*)

[Myriam DEFONTIS](#)<sup>1</sup>, Alexandre BIDAUT, Raafat FARES<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tox and Diag, 675 rue des Collonges, 69210 Bully, France

<sup>2</sup> ERBC, Chemin de Montifault, 18800 Baugy, France

**Introduction:** Cytological bone marrow evaluation is performed in nonclinical toxicological studies to identify potential effects of tested compounds on hematopoiesis. The common marmoset (*Callithrix jacchus*) is a nonhuman primate (NHP) species used in biomedical research. Due to its small size and the current limited supply of other NHP species such as the *Cynomolgus* monkey, the number of marmosets used in toxicological studies is expected to increase. The purpose of this study is to describe bone marrow cell differential counts and morphological findings from healthy marmosets.

**Materials and Methods:** Bone marrow smears were prepared from 26 control marmosets (13 males, 13 females). Two bone marrow smears from one proximal femur were prepared and stained with MGG stain. An approximative 400-cell complete differential cell count and morphological assessment were performed. For each sex, myeloid to erythroid (M:E) ratios and the percentage of each individual cell types, total granulocytic cells, total erythroid cells, total lymphocytes related to total bone marrow cells were calculated.

**Results:** All smears were of adequate quality. M:E ratios ranged from 0.61 to 1.77. Percentages of total granulocytic cells, total erythroid cells and lymphocytes ranged from 30.7% to 58.3%, 32.1% to 58.3% and 4.8 to 22.4%, respectively. Morphological findings were similar to those observed in the *Cynomolgus* monkey and consisted of occasional giant metamyelocytes, band neutrophils, metarubricyte nuclear blebbing and binucleation.

**Conclusions:** These results demonstrate technical and scientific appropriateness of cytological bone marrow evaluation in the common marmoset and support the rationale for the use of this NHP species in toxicology studies for drug development. Preliminary data regarding background morphological findings were provided.

# Épidermes humains reconstruits *in vitro* : une méthode innovante et complémentaire d'évaluation du potentiel d'irritation dans les phases de développement des sérums Aroma-Zone

Agathe DENIAU<sup>a</sup>, Astrid RANDON<sup>a</sup>, Pauline MOINARD<sup>a</sup>, Adeline NALIN<sup>a</sup>,  
Sophie CATOIRE<sup>b</sup>, Adeline JOSSEAUME<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Aroma-Zone, <sup>b</sup>Cell-Alternativ

Le règlement CE n°1223/2009 établit des exigences strictes en matière de sécurité pour protéger le consommateur. Il prévoit que tout produit cosmétique mis sur le marché soit sûr dans les conditions normales ou prévisibles d'utilisation <sup>1</sup>.

Tenant compte des évolutions techniques et scientifiques, Aroma-Zone intègre dans ses phases de développement des tests *in vitro* sur épidermes humains reconstruits. Ces modèles présentent une structure physiologique proche de la peau humaine, sont reproductibles, robustes, et en lien avec les engagements éthiques de la marque, car certifiés végan <sup>2,3</sup>. Ils permettent l'évaluation du potentiel primaire d'irritation, déterminé par la viabilité cellulaire (test de prolifération cellulaire au MTT), puis le dosage d'interleukines IL-1 $\alpha$  et IL-8, marqueurs d'inflammation immédiate et retardée.

Les sérums Aroma-Zone comprennent une base élémentaire, et un ou plusieurs actifs hautement concentrés. Deux axes d'évaluation de l'irritation primaire avec épidermes humains reconstruits sont étudiés : deux essais d'un sérum A avec et sans pentylène glycol (conservateur), et deux essais d'un sérum B, avec un même actif et une base différente.

Les résultats montrent que le système conservateur influe sur la tolérance locale. Les deux essais du sérum A ne conduisent pas à une cytotoxicité notable (entre 8.5% et 28.1%), mais les dosages d'interleukines soulignent une teneur en IL-1 $\alpha$  significativement plus forte pour l'essai avec pentylène glycol (2.3 fois supérieure au non traité), traduisant potentiellement des signes cliniques sur le marché.

Également, l'architecture de la formule du sérum B n'influe pas directement sur la viabilité cellulaire, mais entraîne la surexpression des IL-1 $\alpha$ .

Les tests *in vitro* sur épidermes humains reconstruits conduisent à des résultats complémentaires aux tests cutanés de compatibilité (patch test) ou d'acceptabilité (test d'usage), en apportant une compréhension scientifique du comportement d'une formule. Ils permettent de reproduire les conditions réelles d'exposition d'un produit cosmétique avec des méthodes non invasives et indépendamment de volontaires.

## Références :

<sup>1</sup> Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

<sup>2</sup> Poumay et al., A simple reconstructed human epidermis: preparation of the culture model and utilization in *in vitro* studies, *Arch Dermatol Res.*, 296:203-211, 2004

<sup>3</sup> Roguet et al., Use of the standardized reconstructed epidermis kit to assess *in vitro* the tolerance and the efficacy of cosmetics, *International journal of Cosmetic Science*, 22: 409-419, 2000

**Mots Clés :** cosmétique, épidermes humains reconstruits, viabilité cellulaire, inflammation, potentiel primaire d'irritation.

## Enhanced Interpretation of Secondary Pharmacology Data through Automated Visualization Tools to Support Safety Assessment

[Emilie Desfosses](#)<sup>1</sup>, Samuel Ramirez<sup>2</sup>, Fabien Tillier<sup>2</sup>, Thierry Jolas<sup>1</sup>,  
Mathieu Rigault<sup>1</sup>, Annie Otto-Bruc<sup>1</sup>, Sophie Raynal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: Eurofins Cerep, 2 rue du Professeur Gargouil, 86600 Celle-l'Évescault – France

<sup>2</sup>: Eurofins Discovery Services, 6 Research Park Drive, Saint Charles, MO 63304 - USA

Emilie Desfosses PhD, [emilie.desfosses@discovery.eurofinseu.com](mailto:emilie.desfosses@discovery.eurofinseu.com)

Samuel Ramirez PhD, [samuel.ramirez@discovery.eurofinsus.com](mailto:samuel.ramirez@discovery.eurofinsus.com),

Fabien Tillier, [fabien.tillier@discovery.eurofinseu.com](mailto:fabien.tillier@discovery.eurofinseu.com)

Thierry Jolas PhD, [thierry.jolas@discovery.eurofinseu.com](mailto:thierry.jolas@discovery.eurofinseu.com)

Mathieu Rigault, [mathieu.rigault@discovery.eurofinseu.com](mailto:mathieu.rigault@discovery.eurofinseu.com)

Annie Otto-Bruc PhD, [annie.otto-bruc@discovery.eurofinseu.com](mailto:annie.otto-bruc@discovery.eurofinseu.com)

Sophie Raynal PhD, [sophie.raynal@discovery.eurofinseu.com](mailto:sophie.raynal@discovery.eurofinseu.com)

Secondary pharmacology data are typically included in investigational new drug applications to define the selectivity profile of clinical candidates and assess risks from off-target activities. Understanding potential adverse events (AEs) related to modulation of identified targets is crucial but challenging. The IQ-DruSafe In Vitro Secondary Pharmacology Working Group recently highlighted new targets used in screening by leading pharmaceutical companies, complementing the existing 44 most consensual targets (Brennan et al., 2024; Bowes et al., 2012).

We aimed to develop a solution for supporting the interpretation of secondary pharmacology data, enabling better and earlier consideration of potential adverse events and facilitating the choice of follow-up assays.

Relevant compounds with known adverse drug reactions and documented pharmacological profiles were tested in the SafetyScreen™ 18 Core Panel (Brennan et al., 2024), at 10 µM. Compounds showing at least 50% of inhibition of the control activity at these targets were then tested at 8 concentrations to determine IC<sub>50</sub> values. The results were processed using our online automatic visualization tools, developed to display pharmacological results, indicate organs at risk and potential follow-up. Identification of the organ(s) at risk is supported by AEs information from proprietary and public databases.

Pharmacological results and hit profiles were consistent with expectations based on literature and proprietary data. Our automatic interpretation tool allows rapid and clear identification of organs at risk, in agreement with documented AEs.

The tool supports fast overview and reporting of secondary pharmacology results. Combining this with a routinely used, time-effective target profiling could significantly improve early stages of drug discovery. For accurate risk assessment, the tool needs inclusion of more translational quantitative information and contextualization to refine the interpretation and adapt the risk mitigation strategy.

# Intégration des paramètres de pharmacologie de sécurité dans les études de toxicologie : adaptation du gilet Decro pour les chiens

[Raafat Fares](#)<sup>1</sup>, [Leandro Fontana Pires](#)<sup>2,3</sup>, [Delphine Bouard](#)<sup>1</sup>, [Christine Laigot](#)<sup>1</sup>, [Sébastien Judé](#)<sup>1</sup>, [Marie-Laure Sola](#)<sup>1</sup>, [Charles Eynard](#)<sup>2</sup>, [Timothé Flenet](#)<sup>2</sup>, [Pascal Champeroux](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: ERBC Chemin de Montifault, 18800 Baugy, France

<sup>2</sup>: Univ. Grenoble Alpes, CNRS, UMR 5525, VetAgro Sup, Grenoble INP, TIMC, 38000 Grenoble, France

<sup>3</sup>: R&D, ETISENSE SAS, 16 RUE JEAN DESPARMET, 69008 LYON, France

Les études de toxicologie sur des espèces non-rongeurs, telles que le chien, nécessitent l'enregistrement de paramètres de pharmacologie de sécurité, notamment l'électrocardiogramme (ECG) et la respiration, à l'aide de systèmes de télémétrie externe utilisant des gilets. Actuellement, deux systèmes de télémétrie permettent de mesurer ces paramètres simultanément, mais ils requièrent deux équipements distincts et l'utilisation de deux bandes de respiration séparées, ce qui augmente la durée de manipulation et la complexité de l'équipement.

Le système Decro, une solution de télémétrie miniaturisée, offre une alternative innovante en intégrant les enregistrements respiratoires, ECG et d'activité dans un seul appareil. Ce système a été validé chez plusieurs espèces, y compris les rats, les marmousets et les miniporcs, mais son utilisation chez le chien restait à explorer. Cette étude visait à développer et valider un gilet ajustable de taille unique pour les chiens, intégrant des bandes respiratoires.

Quatre chiens Beagle ont été équipés d'un système de télémétrie invasif DSI et d'un gilet Decro lors de deux sessions de trois heures. Les chiens ont toléré le gilet sans modification notable de leur comportement. Les enregistrements réalisés avec le système Decro ont montré des scores de qualité élevés pour les signaux ECG (>95%) et respiratoires (>80%) tout au long des périodes d'observation. Une analyse de Bland-Altman a comparé les ECG en Dérivation II obtenus avec le gilet Decro et le système DSI, révélant un biais de 0,6 battement par minute et une limite de concordance de [-3,7, 4,9] bpm.

En conclusion, le gilet Decro représente une solution viable pour intégrer des paramètres de pharmacologie de sécurité dans les études de toxicologie chez les chiens, avec un potentiel pour l'exploration de paramètres hémodynamiques en développement.

# Off-Target Screening of Biologics and CAR T Cells: Integrating FDA Guidance into a Comprehensive Safety Assessment

Frédéric Gervais, Nick Brown, Sabrina de Munnik, [Marine Petitpretz](#)

Charles River Evreux, 27930 Miserey, France

The safety evaluation of biologics, particularly CAR T cells, is critical to their clinical success. The FDA's 2024 guidance introduces comprehensive strategies for off-target screening, highlighting the need for an integrated approach that combines multiple methodologies. More specifically, the FDA's guidance emphasizes the importance of understanding off-target and/or on-target off-disease effects that pose significant safety risks and encourages the use of diverse assay types. These include tissue-based assays like Tissue Cross-Reactivity (TCR) studies, cell/protein array-based assays, functional assays on cell lines, and in vivo studies using animal models. The guidance advocates for a combined approach that integrates these methodologies to provide a robust safety assessment. TCR studies, which have been standard practice for over 20 years, are complemented by cell-based assays, such as the Retrogenix platform, which offers detailed insights into protein-protein interactions. The integration of these approaches, along with bioinformatic analysis, enhances the robustness of safety evaluations by combining histological, molecular, and functional perspectives. The poster presents the advantages of this integrated approach, including increased confidence in safety data, regulatory compliance, and a comprehensive risk assessment. Beyond CAR T cells, the combined methodology is particularly valuable for innovative constructs, poorly characterized targets, and cases lacking relevant preclinical species, ensuring a thorough evaluation of potential off-target effects.

## Comparing non-clinical safety studies to pharmacovigilance assessment for safety evaluation: the case of anti-COVID-19 vaccines in France

**Camille Gonin**<sup>1,2</sup>, Gaëlle Louin<sup>2</sup>, Chloé Kayrouh<sup>2</sup>, Samuel Crommelynck<sup>2</sup>, Sylvie Chollet-Martin<sup>1</sup>, Valérie Salomon<sup>2</sup> and Marc Pallardy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Université Paris-Saclay, INSERM UMR 996 - Inflammation, Microbiome & Immunopathology, 91190 Orsay, France

<sup>2</sup>French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM), 143/147 Boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis, France

[camille.gonin1@universite-paris-saclay.fr](mailto:camille.gonin1@universite-paris-saclay.fr) / [camille.gonin@ansm.sante.fr](mailto:camille.gonin@ansm.sante.fr)

Adverse Drug Reactions (ADRs) of vaccines are a significant public health challenge and their predictability and the underlying mechanisms still need to be fully understood. This work relies on the COVID-19 vaccination campaign in France beginning December 20th 2020. Its objective is to better understand and to anticipate the possible ADR of vaccine components by building a « Weight of Evidence » (WoE) approach. The project brings together non-clinical safety (NC) studies and pharmacovigilance (PV) observations in the frame of COVID-19 vaccination to assess the predictivity of non-clinical studies related to ADR and its intensity observed in humans. Thus, the following ADRs were analyzed: myocarditis/pericarditis, thrombosis (VITT), reactogenicity and menstrual disorders. One other objective is to propose a scoring approach to integrate all the parameters assessed for reactogenicity evaluation in both animal models and humans. Our study focused on non-clinical safety studies mentioned in marketing authorization applications of Adenoviral Vector-Based vaccines Vaxzevria® (ChAdOx1-S [recombinant]) and Jcovden® (Ad26.COV2-S [recombinant]), mRNA vaccines Comirnaty® (Tozinameran) and Spikevax® (Elasomeran), and adjuvanted vaccines Nuvaxovid® (COVID-19 Vaccine [recombinant, adjuvanted]) and on pharmacovigilance (PV) observations in the frame of post-vaccination observations. The results for the reactogenicity score showed differences in reactogenicity intensity between vaccines in humans and animals. PV scoring reported that the reactogenicity intensity observed with viral vector vaccines was stronger than with mRNA vaccines whereas non-clinical results were not in accordance with these observations. In the case of unexpected ADR (myocarditis/pericarditis and thrombosis), the method applied for human data highlighted parameters and biomarkers characterizing these ADRs ie. troponin increase for myocarditis. These parameters such as troponin have not been studied in non-clinical studies. In conclusion, harmonization of the parameters to be monitored in non-clinical studies and the addition of well-identified biomarkers to non-clinical studies should be considered in order to improve non clinical-studies predictivity.

**Keys Words:** COVID-19 vaccines; Safety evaluation; Preclinical studies, Pharmacovigilance

## Case study of chemical grouping to assess the C12-C13 alkyl tartrate

[L. Gros](#), [P. Lancia](#), [E. Fioravanzo](#), [J. Ginestar](#), [A. Baleyudier](#)

**Introduction:** C12-C13 alkyl tartrate is an ingredient used in cosmetics for its emollient and skin conditioning properties. However, no experimental toxicological data are available to perform a risk assessment. The objective was to use a grouping approach to complete the toxicological profile of this ingredient according to the Guidance on Grouping of Chemicals (OCDE, 2014). Grouping approaches are the most widely used methods to fill data gaps in human risk assessment. Experimental data from one to several sources are extrapolated to a poorly studied chemical.

**Method:** Chemskech software was firstly used to draw the structure. Then, different *in silico* tools were used to identify potential sources for grouping such as QSAR Toolbox, VEGA, AIM, ToxRead, GenRA, T.E.S.T, COSMOSdb. Available data were gathered for each source and were verified for adequacy. Data matrix that compiles the available information was constructed according to the following characteristics: structure, physico-chemical parameters, ADME and toxicokinetic parameters, toxicological profiles. When experimental data was not available, screening *in silico* tools (eg. SWISS ADME, pkCSM, VEGA) were used to predict some parameters.

**Results:** C12-C13 Alkyl tartrate is very similar to Di C12-C13 Dialkyle Malate, an existing member of “Dialky malate” category. As existing data did not permit the assessment of all endpoints, additional sources were included in the grouping approach. The category hypothesis was based on a common functional group, carboxylic acid diesters. Finally, 7 compounds were included in the grouping approach. All toxicological data for similar substances are negative. The differences between chemicals related to structures, physico-chemical, toxicodynamic and toxicokinetic parameters can be negligible regarding toxicity.

**Conclusion:** This case study showed the interest of Grouping approach to assess poorly studied substance. The use of the OECD Guidance in a cosmetic substance risk assessment will improve the acceptance of these new methods in the different countries.

## Triazole exposure affects lipid droplet localisation in natural isolates of *S. cerevisiae* yeast?

[Emelyne Kircher](#), [Himanshi Khetarpal](#) and [Sylvie Friant](#)

Laboratoire de Génétique Moléculaire, Génomique, Microbiologie (GMGM), UMR7156, Université de Strasbourg, Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), 67000 Strasbourg, France

Pesticides are omnipresent in the environment due to intensive crop treatments. This results in persistent residues in soil, groundwater and food, which can induce a cocktail effect with a negative impact on health and/or ecology [1]. These cocktail effects are currently understudied. In this project we test two active fungicide molecules, tebuconazol and difenoconazol, alone or in cocktail. These pesticides target Erg11, the lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase, an essential enzyme in lipid ergosterol biosynthesis. We analyzed natural isolates of yeast *S. cerevisiae* from different ecological (laboratory, wine, and natural isolates) and geographical (Africa, China, France and USA) origins [2]. Using thin layer chromatography (TLC) experiments performed on these natural isolates exposed or not to azoles (alone or in cocktail), we confirmed the pesticide action and data published for *S. cerevisiae* laboratory strains [3]. Fluorescent microscopy observations of exposed yeast cells showed different morphological characteristics, specifically lipid droplet (LD) staining with BODIPY highlighted an accumulation of abnormally sized LD's. Further studies will focus on the effects of azole exposure on LD localisation and autophagy, associated to other cellular functions.

[1] Geissen V, Silva V, Lwanga EH, Beriot N, Oostindie K, Bin Z, Pyne E, Busink S, Zomer P, Mol H, Ritsema CJ. Cocktails of pesticide residues in conventional and organic farming systems in Europe - Legacy of the past and turning point for the future. *Environ Pollut.* 2021 Jun 1;278:116827. doi: 10.1016/j.envpol.2021.116827.

[2] Peter J, De Chiara M, Friedrich A, Yue JX, Pflieger D, Bergström A, Sigwalt A, Barre B, Freel K, Llored A, Cruaud C, Labadie K, Aury JM, Istace B, Lebrigand K, Barbry P, Engelen S, Lemainque A, Wincker P, Liti G, Schacherer J. Genome evolution across 1,011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates. *Nature.* 2018 Apr;556(7701):339-344. doi: 10.1038/s41586-018-0030-5.

[3] Tyndall JD, Sabherwal M, Sagatova AA, Keniya MV, Negroni J, Wilson RK, Woods MA, Tietjen K, Monk BC. Structural and Functional Elucidation of Yeast Lanosterol 14 $\alpha$ -Demethylase in Complex with Agrochemical Antifungals. *PLoS One.* 2016 Dec 1;11(12):e0167485. doi: 10.1371/journal.pone.0167485.

# Hepatic transcriptomic and methylomic analyses in C57Bl/6 mice exposed to the fungicide epoxiconazole. Transgenerational study

Ludovic LE CORRE<sup>1</sup>, Axelle BRULPORT<sup>1</sup>, Valentin VAUTROT<sup>2</sup>,  
Yannis DUFFOURD<sup>2</sup>, Marie-Christine CHAGNON<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire Nutox – INSERM CTM UMR 1231 – Institut Agro Dijon – 1 esplanade Erasme 21000 Dijon.

<sup>2</sup> Plateforme BIOME - UMS INSERM 58 BioSanD “Biologie Santé Dijon” - FHU TRANSLAD, CHU Dijon

**Background:** The pervasive use of phytosanitary products is invariably linked to concerns over environmental and health safety. Epoxiconazole (EPOX), a still used fungicide in some countries, is of particular concern due to its potential transgenerational effects.

**Objectives:** This study aimed to investigate the hepatic effects of epoxiconazole in the offspring of perinatally exposed low-dose C57Bl/6J mice, focusing on liver histological, transcriptomic, and epigenetic (DNA methylome) analyses.

**Methods:** Only pregnant F0 C57Bl/6J mice and their F1 offspring up to weaning were exposed to EPOX (1.75 µg/kg b.w./day). F1 males and females were mated to generate the F2 generation, and similarly, F2 mice were crossed to obtain F3. Liver histological, transcriptome (micro-array), and methylome (Reduced representation bisulfite sequencing; RRBS) analyses were performed. Correlation analyses between transcriptomic and methylomic data were conducted for each generation and across generations to identify the underlying epigenetic mechanisms driving the observed alterations.

**Results and Conclusions:** Perinatal exposure to EPOX induced complex transgenerational effects, manifesting as phenotypic, histological, transcriptomic, and epigenetic alterations in the liver. Methylome analyses revealed significant modifications in DNA methylation patterns, suggesting heritable epigenetic reprogramming. Correlation analyses highlighted strong associations between transcriptomic and methylomic changes, particularly in the regulatory regions of genes involved in hepatic metabolism, oxidative stress, and inflammatory processes. These findings suggest that EPOX induces enduring epigenetic alterations that contribute to the observed transgenerational effects, notably by altering gene expression in the liver.

# Key Changes of the Toxicological Risk Assessment of Medical Devices Constituents: an Overview of the ISO 10993-17:2023 Standard

[Valériane Levelut](#)<sup>1</sup>, [Marie Canac](#)<sup>1</sup>, [Eliott Berthelon](#)<sup>1</sup>, [Manon Barbier](#)<sup>1</sup>, [Céline Furne](#)<sup>1</sup> and [Marie-Charlotte Notargiacomo](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NAMSA SAS, Chasse-sur-Rhône, France

A medical device with direct or indirect contact with the patient's body is expected to perform its intended purpose without posing unacceptable toxicological risks. The ISO 10993-17 standard outlines the process for evaluating those risks. The previous version of this standard, dating back to 2002, required revision to clarify requirements and align with current practices. The 2023 update of the ISO 10993-17, titled “*Biological evaluation of medical devices — Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents*” introduces a more detailed process for the toxicological risk assessment of medical devices and provides new tools, such as the Toxicological Screening Limit (TSL) and the worst-case Estimated Exposure Dose (EED<sub>max</sub>). The TSL, which is based on the threshold of toxicological concern (TTC), has been introduced to reduce the burden of the toxicological risk assessment since it allows for a screening of a dataset of medical device constituents. One of the significant challenges for toxicologists is accurately estimating patient exposure to chemical compounds released from medical devices during clinical use. A common approach is to evaluate the risks of systemic toxicity, reproductive/developmental toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity through extraction studies and identification of extractables/leachables compounds. These chemical characterization studies performed under exhaustive or exaggerated extraction conditions often overestimate exposure to the extractables. Without information on the release kinetics of extractables, daily exposure to the extracted amount was assumed, often leading to inconclusive toxicological risk assessments. This approach can now be refined with the introduction of the EED<sub>max</sub>, which assumes a linear release kinetic, allowing for a more realistic exposure scenario based on the intended clinical use of the medical device.

This poster presents an overview of the new approaches for the toxicological risk assessment of medical device constituents and highlights the benefits and limitations of the revised standard.

## Classification & Labelling Assessment for Skin Sensitisation (CLASS) update: a mechanistic in silico model to predict skin sensitisation potential

Gaspard Levet<sup>1</sup>, Marie Darracq-Ghitalla-Ciock<sup>1</sup>, Etienne Bourgart<sup>1</sup>, Franklin J. Bauer<sup>1</sup>, Emel Ay-Albrecht<sup>1</sup>, Zlatomir Todorov<sup>1</sup>, Paul C. Thomas<sup>1</sup>, Carole Charmeau-Genevois<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KREATiS SAS, L'Isle d'Abeau, France

E-mail contact: [carole.charmeau@kreatis.eu](mailto:carole.charmeau@kreatis.eu)

**Keywords:** skin sensitisation potential, mechanisms of toxic action, skin penetration, autoxidation, protein adduct

The innovative, mechanistic model iSafeRat<sup>®</sup> CLASS (Classification & Labelling Assessment for Skin Sensitisation) is designed to predict skin sensitisation expected in the mouse local lymph node assay (LLNA) through four sub-models predicting skin absorption, hapten, pro-hapten or pre-hapten and positivity in the LLNA test only. Since the first version in 2023, major improvements increasing confidence in predictions and widening the applicability domain have been integrated. These modifications improved the prediction of skin sensitisation potential and satisfy the QSAR Assessment Framework (QAF) requirements.

A larger dataset of LLNA was gathered to extend the applicability domain. Data were extracted from the extended Cosmetics Europe, ECHA REACH and LLNA NiceATM databases, together with proprietary data. All studies were validated according to OECD Guideline 429, 442a and 442b requirements, to select only high-quality data. Then, a splitting method was developed to separate the dataset into training and external test sets based on the mechanism of action structural alert scheme (iSafeRat<sup>®</sup> MechoA Premium), the structural similarity, and the LLNA results. Next, structural alerts were refined and the substances in the test set fragmented to improve the applicability domain and the structural domain evaluation.

The new dataset contains 590 validated sensitising or non-sensitising substances. Accuracy, sensitivity and specificity were increased respectively from 74% to 79%, 82% to 84% and 58% to 73%, based on the training set. Statistics on the external test set were 78% accuracy, 85,7% sensitivity, and 59% specificity. Based on these performances, the prediction can replace the skin sensitisation experimentation. Furthermore, CLASS provides analogue search and a better insight into the applicability domain to be compliant with the QAF and ECHA guidance. Finally, iSafeRat<sup>®</sup> CLASS is following the “me too” process for its inclusion in the OECD guidance of Defined Approach for Skin Sensitisation (OECD 497).

## Overview of useful *in silico* tools to evaluate ecotoxicity and their applicability in cosmetic risk assessment

[M. Louazzani](#), [P. Lancia](#), [E. Fioravanzo](#), [J. Ginestar](#), [A. Baleyrier](#)

**Introduction:** Ecotoxicology involves assessing both the environmental fate of a substance across various environmental compartments and its toxic effects on the organisms within those. In order to assess the impact of the use of cosmetic products on the environment, the following main parameters need to be considered: Persistence, Bioaccumulation, Mobility and Toxicity for the different compartments. Testing assays are currently available but some of them require many resources whereas *in silico* methods, are more cost-effective and rapid. Thus, the objective of this review is to identify the useful *in silico* tools predicting relevant parameters in ecotoxicology.

**Methods:** A review on Pubmed was conducted to identify *in silico* tools relevant for ecotoxicity using the following keywords such as "*in silico*", "QSAR models", "computational", "toxicity", "toxicological endpoint", and "ecotoxicological". Only publications related to QSAR tools in ecotoxicology were considered. For each tool, the availability of 3 criteria was verified: 1/ calculation of applicability domain; 2/ performance measures of models; 3/ nearest neighbors of the query compound. According to these criteria, QSAR models were retained for screening or for Weight of Evidence (WoE) approach in risk assessment.

**Results:** 110 publications were firstly selected, then 15 tools including QSAR models and 4 databases containing *in silico* predictions were outlined as relevant for ecotoxicology. QSAR models have been extensively developed for predicting aquatic toxicity quantitatively (eg. EC50) followed by QSARs predicting persistence/biodegradability and bioaccumulation. The tools VEGA, BIOVIA, OPERA, T.E.ST fulfill the criteria previously defined and seem to be eligible to complete data in a WoE approach.

**Conclusion:** Even though many QSAR models have been developed, *in silico* tools also need development to improve their accuracies and extend their applicability domain. Experimental data is still needed to predict new chemical compounds, particularly in the other compartments.

## Impacts des méthodes d'élevage du *Tenebrio molitor* sur la composition nutritionnelle et la contamination des farines pour l'alimentation humaine

**Lisa Lozé** (EPSP, TIMC-CNRS UMR 5525 & LBFA-INSERM UMR 1055, Grenoble) ; Aminou Mahaman Mousbahou (LBFA-INSERM UMR 1055 & EPSP, TIMC-CNRS UMR 5525, Grenoble) ; Valérie Guieu (EPSP, TIMC-CNRS UMR 5525, Grenoble) ; Marie Marques (EPSP, TIMC-CNRS UMR 5525, Grenoble) ; Charlotte Breuillard (LBFA-INSERM UMR 1055, Grenoble) ; Faycal Ounnas (ENTOINNOV, Nancy) ; Christophe Moinard (LBFA-INSERM UMR 1055, Grenoble) ; Karine Couturier (LBFA-INSERM UMR 1055, Grenoble) ; Christine Demeilliers (EPSP, TIMC-CNRS UMR 5525, Grenoble).

La larve de *Tenebrio molitor*, autorisée pour l'alimentation humaine en Europe, est considérée comme une alternative prometteuse aux protéines animales en raison de sa composition nutritionnelle et de son faible impact écologique. Dans le cadre du projet *PUNAISES ?*, nous étudions les propriétés biologiques, la sécurité sanitaire et les qualités nutritionnelles d'une alimentation à base de farine d'insectes. La première partie de notre étude nécessite de caractériser la composition nutritionnelle et la contamination de farine de *Tenebrio molitor* selon plusieurs méthodes d'élevage. Nous avons évalué la qualité nutritionnelle et sanitaire de huit types de matrices d'élevage comprenant deux bases de son de blé (« bio » ou conventionnel) et trois compléments : le chanvre, le lin et le germe de blé. Les farines d'insectes élevés avec du lin présentaient un taux de protéines plus important, contrairement aux farines d'insectes élevés avec du chanvre qui contenaient le moins de protéines mais le plus de fibres et un meilleur rapport  $\Omega 6/\Omega 3$ . Les teneurs en résidus de pesticides des farines d'insectes étaient largement inférieures aux valeurs des matrices sur lesquelles étaient élevés les insectes. Les farines d'insectes élevés avec du chanvre montraient une plus importante présence de résidus de pesticides et de métaux lourds, notamment d'arsenic, de cadmium et de plomb. Bien que ces mesures n'aient été menées que sur un échantillon pour chaque modalité d'élevage, ces résultats mettent en avant l'impact du mode d'élevage sur la qualité nutritionnelle et la contamination des farines d'insectes et serviront pour une prochaine phase d'expérimentation animale.

## ***In silico* predictions versus experimental studies for mutagenicity assessment: case studies with two Plant Protection active substances**

[G. Marchetti<sup>a</sup>](#), [A-L. Guillot<sup>a,\\*</sup>](#), [J. Lhermite<sup>a,\\*</sup>](#)

Staphyt Regulatory, France

In accordance with Commission Regulation (EU) No. 283/2013<sup>1</sup> setting out the data requirements for active substances pursuant to Regulation (EC) No. 1107/2009 (Plant Protection Products)<sup>2</sup>, *in vitro* mutagenicity tests are required: bacterial assay for gene mutation<sup>3</sup>, combined test for structural and numerical chromosome aberrations in mammalian cells<sup>4</sup> and test for gene mutation in mammalian cells<sup>5</sup>. If all the results of the *in vitro* studies are negative, at least one *in vivo* study<sup>6</sup> shall be done with demonstration of exposure to the test tissue.

In line with the principle of the 3Rs, we worked on two substances for which we have experimental mutagenicity results, using freely available alternative *in silico* methods (QSAR Toolbox<sup>7</sup>, Danish QSAR Database<sup>8</sup>, VEGA<sup>9</sup>), to determine whether these provided an adequate amount of information to allow us to draw up a scientific document suitable for not performing certain tests, especially *in vivo*. The analyses were developed considering the structural alerts of the two substances and the investigation of possible metabolites that may develop from the use of a metabolic activator or during mammalian metabolism. The results proved to be different depending on the type of substance under evaluation. For the first substance (small molecule with few functional groups, such as esters), the results from *in silico* predictions (read-across via QSAR Toolbox and QSAR methodologies) were in line with the experimental data obtained, in some cases with high reliability. However, for the second substance (sodium salt with a complex molecular structure) the uncertainties from *in silico* predictions increased. This analysis allowed us to conclude that the improvement of *in silico* methods is still necessary to enable the reduction of tests, especially *in vivo*, and that the battery of *in vitro* tests, with also *in vivo* studies, is still fully necessary to meet regulatory requirements.

### **References:**

<sup>1</sup> Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market Text with EEA relevance.

<sup>2</sup> Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC.

<sup>3</sup> OECD (2020), Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>.

<sup>4</sup> OECD (2023), Test No. 487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.

<sup>5</sup> OECD (2016), Test No. 490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264908-en>.

<sup>6</sup> OECD (2014), Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264224292-en>.

<sup>7</sup> OECD QSAR Toolbox (Version 4.6, released in May 2023).

<sup>8</sup> Danish (Q)SAR Database, Research Group for Chemical Risk Assessment and GMO, National Food Institute, Technical University of Denmark, <http://qsar.food.dtu.dk>.

<sup>9</sup> Benfenati E., Manganaro A., Gini G., VEGA-QSAR: AI inside a platform for predictive toxicology. Proceedings of the workshop “Popularize Artificial Intelligence 2013”, December 5<sup>th</sup> 2013, Turin, Italy Published on CEUR Workshop Proceedings Vol-1107.

**Keywords:** *in vitro* tests, *in vivo* tests, QSAR, structural alerts, read-across

# Nonclinical Safety Assessment of SPVN06, an AAV-based Gene Therapy for the Treatment of Rod-Cone Dystrophies

Mélanie MARIE, Lucie CHURET, Anne-Sophie GAUTRON, José-Alain SAHEL, Florence LORGET

SpringVision, 5 avenue Percier, 75008 PARIS

Rod-Cone dystrophies (RCD) are inherited retinal diseases characterized by progressive loss of the rod photoreceptors, followed by cone photoreceptor degeneration, eventually leading to total blindness. 71 genes are identified in RCD, mostly affecting the rods. SPVN06 aims at slowing down the degeneration of cones by restoring RdCVF trophic support normally provided by functioning rods, and by promoting RdCVFL antioxidant activity. RdCVF and RdCVFL are encoded in the same AAV-based vector. SPVN06 single subretinal administration is expected to slow down cone degeneration in RCD patients independently of the causative mutation. SPVN06 nonclinical safety was evaluated in cynomolgus monkeys (3M+3F/group) at dose levels ranging from  $6E9$  to  $3E11$  vg/eye. Animals were followed up to 3 months. A standard toxicological assessment was conducted including an exhaustive battery of ocular testing. Immunogenicity assessments included total antibodies against AAV and RdCVF/L as well as T-cell mediated toxicity. There were no drug-related systemic effects. SPVN06-related findings were noted at  $\geq 1E11$  vg/eye and were limited to the photoreceptors and RPE cells. These findings were dose-related and characterized by reduced ffERG amplitude with microscopic correlates. In absence of an immune response to the transgenes and consistently with their mechanism of action, this toxicity was deemed attributed to the supraphysiological levels of transgenes in a healthy retina. The role of AAV to the observed toxicity couldn't be completely ruled out but was unlikely a major contributor considering that the uveitis was transient and the presence of immune infiltrate minimum. SPVN06 was well tolerated in NHPs up to  $6E10$  vg/eye (NOAEL), supporting the path forward to clinical development with the initiation of the first in human Phase I/II in RP patients (PRODYGY, NCT05748873) in 2023.

## Approche toxicologique des huiles essentielles : approche globale in totum, ou approche multi constituants ?

Pauline MOINARD<sup>a</sup>, Astrid RANDON<sup>a</sup>, Agathe DENIAU<sup>a</sup>, Adeline NALIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Aroma-Zone

Selon les résultats d'une enquête menée par InnovAlliance, les Français auraient de plus en plus recours à l'aromathérapie, avec 75% de consommateurs en France en avril 2024<sup>1</sup>.

Le règlement relatif à la sécurité générale des produits (EU N° 2023/988) exige que tous les produits de consommation présents sur le marché européen soient sûrs pour la santé humaine<sup>2</sup>.

Ainsi, les huiles essentielles, multi-constituants et mélanges complexes de molécules actives, représentent un enjeu quant à l'évaluation toxicologique incluant les multi-usages qu'elles proposent.

Actuellement il n'existe aucune méthodologie unique et standardisée pour leur évaluation toxicologique.

Différentes approches coexistent, en fonction des données disponibles sur l'huile essentielle, et ses constituants. L'approche globale prend en considération les données toxicologiques de l'huile essentielle et intègre les effets synergiques des constituants, démontrant des différences entre les effets totum de l'huile essentielle et ceux de chaque constituant<sup>3</sup>.

L'approche par constituant consiste à dresser le profil toxicologique de chaque constituant d'une huile essentielle, qu'il s'agisse de ceux majoritaires (regroupés en groupes congénères<sup>4</sup>) ou problématiques ; et d'appréhender le profil toxicologique de l'huile essentielle comme la somme des effets délétères des constituants.

Enfin, l'approche la plus conservatrice s'appuie sur le concept du Toxicological Threshold of Concern (TTC), offrant une réponse de dernier recours en cas d'absence de données toxicologiques.

Une analyse selon ces différentes approches a été menée sur plus de 100 huiles essentielles Aroma-Zone, et a permis d'éclairer une méthodologie d'évaluation toxicologique, en intégrant la complexité liée à la composition des huiles essentielles et les différentes voies d'exposition possibles (topique, orale, inhalation). Il apparaît des divergences d'opinion importantes en fonction des valeurs toxicologiques de référence, et des scénarii d'exposition plus ou moins conservateurs. L'exemple de l'huile essentielle d'Ylang Ylang illustre cette complexité et permet de comparer les méthodes et de déterminer les avantages et limites de chacune.

### Références :

<sup>1</sup>InnovAlliance, Karine Robini, Les huiles essentielles, perception et image des huiles essentielles auprès des consommateurs, AromaDays 2024

<sup>2</sup>Parlement Européen et du Conseil, GPSR règlement (UE) 2023/988, 10 mai 2023

<sup>3</sup>Sophie Fouyet, Evaluation of Placental Toxicity of Five Essential Oils and Their Potential Endocrine-Disrupting Effects, 28/06/2022

<sup>4</sup>Antignac E, Nohynek GJ, Re T, Clouzeau J, Toutain H. Safety of botanical ingredients in personal care products/cosmetics. Food Chem Toxicol 2011 ; 49:324-341.



**Mots Clés :** Huile essentielle, VTR (valeur toxicologique de référence), méthodologie, sécurité, multi-constituants.

# Evolution of the testing strategy to assess the eye irritation potential of chemicals under REACH regulation

Mélissa Perea<sup>a</sup>, Aurélie Herbelet<sup>a</sup>

<sup>a</sup>BlueFrog Scientific EURL, 4 rue de la République, 69001 Lyon - France

Evolution of the testing strategy to assess the eye irritation potential of chemicals within the framework of REACH regulation<sup>1</sup> has been characterized by a commitment to improving safety while reducing animal testing. The OECD has developed several test guidelines (TG), including *in vitro* tests aimed at predicting ocular irritation without resorting to animal models.

Over the years, methods have evolved to incorporate alternative techniques, such as the *ex vivo* TG 437<sup>2</sup> BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability) test, and more recently, tests based on cell cultures such as TG 492<sup>3</sup>, which allow for toxicity assessment in a more ethical and often faster manner. These scientific innovations have gradually been adopted into the evaluation process, allowing registrants to meet regulatory requirements whilst supporting the 3Rs principle of reduction, refinement and replacement of animals in testing.

In June 2024, TG 492B<sup>4</sup> was published, providing an update approach which not only allows for the assessment of irritation potential but importantly also allows determination of all classification categories. This is a significant advancement compared to the earlier validated TGs (437, 438<sup>5</sup>, 460<sup>6</sup>, 491<sup>7</sup>, 492) which, even in combination, could not classify substances into Category 2 under the CLP<sup>8</sup>. At a similar time, the OECD produced TG 467<sup>9</sup>, a Defined Approach for serious eye damage and eye irritation, which allows for waiver of studies based on physicochemical properties of the substance. This means that if a substance meets specific criteria (e.g., having a low water solubility) registrants may not need to conduct eye irritation studies.

Here, we outline the evolution of testing approaches for eye irritation, highlighting the impact of the 2024 OECD TGs on how chemicals are evaluated for this endpoint. This evolution represents the positive impact of the 3Rs in practise, whilst maintaining a high level of protection for human health.

## References:

1. European Commission. Consolidated text: Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (Text with EEA relevance). 2024
2. OECD, Test Guideline No. 437 Bovine Corneal Opacity And Permeability Test Method For Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage And ii) Chemicals Not Requiring Classification For Eye Irritation Or Serious Eye Damage. 2023

3. OECD, Test Guideline No. 492 Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage. 2024
4. OECD, Test Guideline No. 492B Reconstructed Human Cornea-like Epithelium (RHCE) Test Method for Eye Hazard Identification. 2024
5. OECD, Test Guideline No. 438 Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. 2023
6. OECD, Test Guideline No. 460 Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants. 2023
7. OECD, Test Guideline No. 491 Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage. 2023
8. European Commission. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance). 2023
9. OECD, Test Guideline No. 467 Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritations. 2024

**Key Words:** REACH, OECD, Eye Irritation, Testing Strategy

## How to manage 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol in cosmetic products?

[Elsa PLANAS](#)<sup>1</sup>, [Frédéric CREPEL](#)<sup>2</sup>, [Emilie FLOCH](#)<sup>1</sup>, [Cassandra CUNCHON](#)<sup>1</sup>,  
[Marie-Pierre BERRADA-GOMEZ](#)<sup>1</sup>, [Pierre-Jacques FERRET](#)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Safety Department, Toulouse, France

<sup>2</sup> Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Pharmacology, Toulouse, France  
Laboratoires Pierre Fabre, avenue Hubert Curien, 31100 TOULOUSE

2-monochloropropane1,3-diol (2-MCPD), 3-monochloropropane1,2-diol (3-MCPD), glycidol and their fatty acids esters are impurities of safety concern initially described in food, but potentially present in cosmetic products due to the use of vegetable oils and fats. Two of them are regulated in food for adults (EU 2023/915).

Raw materials (RM) likely to contain these impurities were identified and dosages were carried out in our cosmetic RM. A bibliographic search was conducted to characterize the hazards of each impurity. A read-across was performed between 2-MCPD and 3-MCPD. Skin prediction absorption was also realized using iSafeRat® Dermal Absorption model. *In vitro* studies were conducted to confirm data on skin absorption (OECD 428) as well as cutaneous metabolism. In addition, a modified Ames test was also carried out for 2-MCPD.

Among the 76 RM dosed, 50 contained at least one of the 3 impurities. 2-MCPD was detected from 16 to 19067 µg/kg, 3-MCPD from 14 to 7999 µg/kg and glycidol from 20 to 949722 µg/kg.

2-MCPD toxicity is not totally described particularly for genotoxicity, for which only equivocal results are available. 3-MCPD is toxic to kidneys and male fertility toxicity in rodents and is considered as probably carcinogenic to humans. Glycidol is a genotoxic carcinogen.

Read-across between 2-MCPD and 3-MCPD was not relevant due to non-comparable metabolism and toxicity according to the 3 softwares used. The skin absorption of 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol predicted by iSafeRat® was 85.8%, 88.8% and 15.8% respectively.

Preliminary *in vitro* results showed that 2-MCPD is mutagenic with metabolic activation. Glycidyl palmitate is poorly absorbed through the skin and completely metabolized to glycidol. Final results are pending to confirm these observations.

Overall, these results led to determine relevant PoD and exposure to calculate maximum safe level of 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol in cosmetic product for adults.

## Incorporation of a 3D skin barrier into an Animal-Free *in vitro* Genotoxicity test for Fragrance Ingredients addresses Testing Challenges, including Misleading Positives and Solubility Issues

[Chloé Raffalli](#)<sup>1</sup>, Fiona Jacobs<sup>2</sup>, Hannah Goldsby<sup>2</sup>, Karl Bygrave<sup>1</sup>, Carol Treasure<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lush, Poole, UK

<sup>2</sup>XCellR8, Daresbury, UK

Since the 2013 ban on animal testing for cosmetics in Europe, many cosmetic ingredients have still required *in vivo* testing for REACH compliance, sometimes due to a lack of human-biology-based models but mainly due to technical issues like solubility. However, the recognition of the limitations of animal studies, particularly in predicting human toxicity, has highlighted the need to overcome those issues. Genotoxicity is a crucial toxicological endpoint that must be thoroughly addressed, especially when evaluating the safety of fragrance ingredients. The Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) has traditionally used the BlueScreen HC assay for high-throughput genotoxicity screening, though it often produces false positives, as its specificity is 79.9%. To improve accuracy, we developed an animal-free version of BlueScreen, which, when combined with a 3D skin model, enables more realistic exposure and metabolism. In our study, six synthetic fragrance ingredients that were positive in the 2D assay showed negative results in the 3D model, consistent with findings from the Bacterial Reverse Mutation and *in vitro* Micronucleus tests. This method enhances the precision of genotoxicity assessments, supports a Weight-of-Evidence (WoE) approach, addresses solubility challenges and may help minimise redundant testing by clarifying ambiguous results in initial screenings.

# Effect of Baclofen and Theophylline Administration by the Oral Route on Respiratory Function in Conscious Mice Evaluated by Unrestrained Whole Body Plethysmography

Virginie Roger, Coralie Rouche, Christophe Bory, Noémie Caillat, Stéphane Baudet

Charles River Laboratories France Safety Assessment SAS, Lyon, France

Whole-Body Plethysmography (WBP) is a recommended method for non-invasive monitoring of respiratory function in freely-moving rodents in ICH S7A-compliant safety pharmacology (SP) studies. Although the rat is frequently selected as rodent species in a non-clinical SP package, the mouse may occasionally be more suitable, based on metabolic, pharmacodynamic and/or pharmacokinetic characteristics. Assessment of suitability of WBP for regulatory studies with mice requires assay sensitivity with positive controls with a respiratory stimulant, most often theophylline, and a respiratory depressant. However, opioids have a narrow safety margin and are often scheduled drugs. Baclofen is an interesting alternative respiratory depressant because it is a non-scheduled drug that causes progressive, dose-related respiratory depression, is orally active and has a wider safety margin than opioids. However, baclofen has not been tested on murine respiratory function recorded by WBP. The effects of a single oral dose of R(+)-baclofen (40 mg/kg), theophylline (30 mg/kg) or vehicle, were evaluated in 8 male CD1 mice/group, placed in WBP environmental conditions up to 6 hours postdose (+6h). Dosing was performed after a 1-hour acclimation to the chamber, followed by 0.5-hour baseline recording. Theophylline and baclofen effects are presented as maximum % change and T<sub>max</sub> versus time-matched control values: theophylline increased the respiratory rate (RR) (+104% [+3.83h]), tidal volume (TV) (+49% [+3.83h]), and minute volume (MV) (+213% [+3.83h]). Baclofen decreased RR (-65% [+2h]) and MV (-68% [2h]). Changes in RR were related to concomitant and simultaneous decreases (theophylline) or increases (baclofen) in inspiratory and expiratory times. After T<sub>max</sub>, recovery to predose values was fast after theophylline and slower after baclofen. In conclusion, theophylline and baclofen are effective positive controls, active by the oral route, and usable for assay sensitivity of WBP in mice. Moreover, baclofen is a safe and efficient alternative to opioids to induce respiratory depression.

# Impact de l'exposition périnatale aux nano-plastiques sur les maladies inflammatoires de l'intestin et les réactions alimentaires indésirables chez la progéniture des souris

Melvin Airaud<sup>1</sup>, [Amandine Roldan](#)<sup>1</sup>, Jeanne Le Cléac'h<sup>1</sup>, Lisa Isoard<sup>1</sup>, Marie Carrière<sup>2</sup>, Frédéric Barreau<sup>1\*#</sup>, Sandrine Ménard<sup>1\*#</sup>

<sup>1</sup>IRSD, University of Toulouse, INSERM, INRAE, ENVT, UPS, Toulouse, France.

<sup>2</sup>Univ. Grenoble-Alpes, CEA, CNRS, IRIG-SyMMES, CIBEST, Grenoble, France.

\* Equal contribution,

# co-corresponding authors

**Contexte :** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les réactions alimentaires indésirables (RAI) sont en augmentation, et la présence de nano-plastiques (NP) dans l'alimentation soulève des inquiétudes quant à leurs effets. Cette étude explore les conséquences d'une exposition périnatale aux Polystyrène 50 nm (PS50) natif et vieilli (conditions environnementales) sur le développement de ces pathologies (Concept des Origines Développementales de la Santé et des Maladies).

**Méthodes :** Des souris femelles ont été gavées quotidiennement à 1,25 mg de PS50 natif ou vieilli, du 15<sup>ème</sup> jour de gestation au sevrage (21 jours). La tolérance orale à l'ovalbumine (OVA) a été induite au 15<sup>ème</sup> jour de vie (diversification alimentaire). La colite a été induite chimiquement avec du DSS (dextran sulfate sodium) 3% dans l'eau pendant cinq jours, suivis par 2 jours en eau. A l'issue du protocole, la perméabilité colique a été mesurée en chambre de Ussing avec du dextran FITC 4kDa et la sévérité de la colite évaluée par l'indice d'activité de la maladie et les scores macroscopiques.

**Résultats :** L'exposition périnatale au PS50 natif ou vieilli n'a pas induit de RAI à l'OVA, mais a aggravé la colite chez les deux sexes. Les scores macroscopiques combinant la, longueur, l'épaisseur du côlon, la taille des œdèmes et les adhérences) étaient plus élevés chez les souris exposées aux PS50 natif ou vieilli, comparées au groupe témoin. La perméabilité intestinale était augmentée par le DSS sans être aggravée par l'exposition périnatale aux PS50 natif ou vieilli.

**Conclusion :** L'exposition périnatale aux PS50 natif ou vieilli, aggrave l'inflammation intestinale chez l'adulte, sans affecter la tolérance aux antigènes alimentaires au moment de la diversification. Ces résultats suggèrent l'apparition d'une « empreinte pathologique intestinale » induite par une exposition périnatale aux NP, renforçant la nécessité d'étudier leurs impacts sur la santé à long terme.

**PACKSAFE, A FRENCH RESEARCH PROJECT ON FOOD CONTACT MATERIAL SAFETY  
(ANR-21-CE21-0004, 2022-2025)**

**Isabelle SEVERIN<sup>1</sup>**, **Phuong Mai NGUYEN<sup>2</sup>**, **Agathe PISSIS<sup>1</sup>**, **Laurence DAHBI<sup>1</sup>**, **Cédric LYATHAUD<sup>2</sup>**, **Julie SANTOS<sup>3</sup>**, **Hélène MOCHE<sup>3</sup>**, **Anne PLATEL<sup>3</sup>**, **Sandra DOMENEK<sup>4</sup>**, **Marie-Christine CHAGNON<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Université de Bourgogne Franche-Comté, LNC UMR1231, Nutrition Physiology and Toxicology Team (NUTox), F-21000, Dijon, France

<sup>2</sup> National Laboratory of Metrology and Testing, F-78197 Trappes, France

<sup>3</sup> Univ. Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, ULR 4483, IMPECS - IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé, F-59000, Lille, France

<sup>4</sup> Paris Saclay Food and Bioproduct Engineering Research Unit UMR Sayfood, F-91305 Massy, France

The PACKSAFE project addresses health concerns related to Food Contact Articles (FCAs) due to EU directive (EU) N°2019/904 and French law (N°2020-105), which emphasize reducing, recycling, and reusing FCAs. These practices could increase the presence of chemicals in FCA that could migrate into food, such as Non-Intentionally Added Substances (NIAS) (impurities, degradation products, recycling contaminants) but these new FCAs should be as safe as virgin materials. These substances are often unpredictable, difficult to identify, and their toxicity is not always assessed.

PACKSAFE employs a comprehensive approach combining bioassays, analytical, and physicochemical analyses to evaluate the safety of FCAs. Forty-one samples were selected from the French market, with 34% being recycled, 41% colored or printed, and 61% having prior food contact. The sample preparation protocol was optimized using dimethyl sulfoxide to extract substances in a biocompatible way.

In terms of genotoxicity, the mini-Ames test identified two positive extracts, while the MultiFlow® DNA damage assay found one extract positive for clastogenic activity. The in vitro micronucleus assay detected three positive extracts. As the extract represents a worst-case scenario, migration experiments are currently underway.

For hormonal activities, six extracts were positive in the ER reporter gene assay, and two in the AR reporter gene assay. Additionally, several extracts increased estradiol synthesis in the in vitro steroidogenesis test. In parallel, positive extracts are undergoing further chemical analysis using fractionation methodologies to identify any active NIAS.

The innovative aspect of PACKSAFE lies in its integrated approach, combining the chemical signatures of extracts with robust bioassays to create a comprehensive database. This database will facilitate decision-making and improve packaging safety throughout the production life cycle. Moreover, the project will generate valuable data on the toxicity of new NIAS, contributing to the broader goal of sustainable and safe food packaging.

## Unique and relevant hepatic models for cytochrome P450 induction and mitochondrial toxicity studies

**Nathan Stockman**<sup>1</sup>, Pamela El Azzi<sup>2</sup>, Claire Pertuiset<sup>3</sup>, Nelly Buron<sup>3</sup>, July Hemon<sup>1,2</sup>, Christophe Chesné<sup>1,2</sup>, Annie Borgne-Sanchez<sup>3</sup>, Agnès Jamin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eurosafe, Parc d'Affaires de la Bretèche, 35760 Saint-Grégoire, France

<sup>2</sup> Biopredic International, Parc d'Affaires de la Bretèche, 35760 Saint-Grégoire, France

<sup>3</sup> MITOLOGICS S.A.S. Faculté de Médecine, 94000 Créteil, France

Corresponding author: [n.stockman@wepredic.com](mailto:n.stockman@wepredic.com)

The liver is a key organ for drug metabolism and thus particularly vulnerable to xenobiotic-induced toxicity. Two major mechanisms involved in hepatic toxicity are Cytochrome P450 (CYP) enzyme induction, which can affect both xenobiotic and endogenous compound metabolism, and mitochondrial dysfunction, a critical factor in drug-induced liver injury. Adequate models are essential for studying these mechanisms. In this context, primary human hepatocytes (PHH), differentiated HepaRG™ cells (HPR116), and HepaSH™ cells offer relevant tools for investigating CYP induction and mitochondrial toxicity.

For induction study, experimental design followed the ECVAM [TM2009-14 (EU)] protocol. Reference compounds (rifampicin, phenobarbital, omeprazole) were applied for 48-hour exposure. Afterward, probe substrates for CYP3A4/5 (midazolam), CYP2B6 (bupropion), and CYP1A (phenacetin) were added to assess enzyme activity. Metabolites were quantified via LC/MS-MS, and Vmax values were calculated. Results were expressed as fold change compared to controls.

For mitochondrial toxicity study, the MiToxView® platform was utilized to assess respiratory chain activity in hepatic cells and investigate drug effects by measuring the oxygen consumption rate (Seahorse analysis). The tested drugs included acetaminophen and acetylsalicylic acid known to trigger mitochondrial alteration in liver by reactive metabolites as well as amiodarone, which acts by direct effect.

CYP enzymes were successfully induced in all three hepatic models (over 180 HPR116 batches, 35 PHH batches, and 3 HepaSH™ batches). HPR116 showed higher inducibility for CYP3A4, while HepaSH™ and PHH were more responsive for CYP1A2 and CYP2B6. These differences illustrate the varying sensitivity of the models to enzyme inducers. Moreover, HPR116 and HepaSH™ cells presented similar sensitivity to amiodarone, while HepaSH™ cells were less sensitive to acetaminophen and acetylsalicylic acid than HPR116 in the tested conditions.

In conclusion, PHH, HepaRG™ and HepaSH™ cells are suitable and complementary models for studying CYP enzyme induction and drug-induced mitochondrial dysfunction, each offering unique advantages for assessing xenobiotic-induced activity.

# Comparison of helper lipids on 3 mRNA vaccine lipid nanoparticle formulations following single intramuscular injection in the rabbit

Odalys Tschirhart<sup>1</sup>, Karine Broudic<sup>2</sup>, Pierluigi Fant<sup>1</sup>, Paul Desert<sup>2</sup>, [Claudie Melinon<sup>1</sup>](#), [Mélanie Correia<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup> Charles River Laboratories, Safety Assessment, Lyon, France

<sup>2</sup> Sanofi Vaccines R&D, Marcy l'Etoile, France

In recent years, messenger RNA (mRNA) vaccine has emerged as a new category of therapeutic agent to prevent and treat various diseases. Lipid nanoparticles (LNPs) are major delivery systems for mRNA. The tolerability of mRNA vaccines can be impacted by the LNP components (ionizable lipids, PEG lipids, cholesterol and helper lipids).

In the present work, we investigated the local and systemic tolerability of 3 different mRNA vaccine formulations, using the same LNP components, but varying only the helper lipids, when administered by single intramuscular injection in female New Zealand White (NZW) rabbits.

The three mRNA vaccine formulations tested consisted of a modified mRNA, encoding an antigen, encapsulated in a LNP, which varied in the helper lipid components only. The vaccine formulations contained up to 500 µg mRNA/dose and they were given at a human dose and dose volume (0.5 mL). The following features/parameters were monitored: clinical observations, injection site observations, body weight, food consumption, body temperature, clinical pathology (hematology, coagulation, clinical chemistry, C-Reactive Protein), immunogenicity, macroscopic and microscopic observations.

The results showed slightly different local and systemic toxicology profiles depending on the helper lipids contained in the LNP, in terms of local tolerance, effect on the body weight or reversibility of the findings. These results highlight the importance of the selection of helper lipids in the LNPs composition and open to further investigations to better evaluate the correlation between local and systemic inflammatory parameters in regard of the immunogenicity response.

**Keywords:** mRNA vaccine safety evaluation, toxicity, LNPs, helper lipids, rabbit

This work was funded by Sanofi.

Karine Broudic and Paul Desert are Sanofi employees and may hold shares and/or stock options in the company. Other authors declare no competing interest.

# Liste des Auteurs

AIRAUD Melvin, p. 39, 64  
 ATTIA Dina, p. 36  
 AY-ALBRECHT Emel, p. 40, p. 53  
 BALEYDIER A., p. 49, p. 54  
 BARBIER Manon, p. 52  
 BARREAU Frédéric, p. 39, p. 64  
 BAUDET Stéphane, p. 63  
 BAUER Franklin J., p. 53  
 BERRADA-GOMEZ Marie-Pierre, p. 61  
 BERTHELON Elliott, p. 52  
 BIDAUT Alexandre, p. 31, p. 43  
 BLOT Christian, p. 21  
 BLOTTIÈRE Hervé, p. 32  
 BORGNE-SANCHEZ Annie, p. 66  
 BORY Christophe, p. 63  
 BOUARD Delphine, p. 46  
 BOURGART Etienne, p. 40, p. 53  
 BREUILLARD Charlotte, p. 55  
 BROUDIC Karine, p. 67  
 BROWN Nick, p. 47  
 BRULPORT Axelle, p. 51  
 BURON Nelly, p. 66  
 BYGRAVE Karl, p. 62  
 CAILLAT Noémie, p. 63  
 CANAC Marie, p. 52  
 CARRIÈRE Marie, p. 64  
 CASTEL R., p. 41  
 CATOIRE Sophie, p. 44  
 CHAGNON Marie-Christine, p. 51, p. 65  
 CHAMPEROUX Pascal, p. 46  
 CHARMEAU-GENEVOIS C., p. 40, p. 53  
 CHESNÉ Christophe, p. 42, p. 66  
 CHOLLET-MARTIN Sylvie, p. 48  
 CHURET Lucie, p. 58  
 CLAUDE Nancy, p. 15  
 COPPENS-EXANDIER Hugo, p. 42  
 CORLU Anne, p. 42  
 CORREIA Mélanie, p. 67  
 COUTURIER Karine, p. 55  
 CREPEL Frédéric, p. 61  
 CROMMELYNCK Samuel, p. 48  
 CUNCHON Cassandra, p. 61  
 DAHBI Laurence, p. 65  
 DARRACQ Marie, p. 40, p. 53  
 DE MUNNIK Sabrina, p. 47  
 DEBELLEMANIÈRE O., p. 41  
 DEFONTIS Myriam, p. 43  
 DEMEILLIERS Christine, p. 55  
 DENIAU Agathe, p. 44, p. 59  
 DESERT Paul, p. 22, p. 67  
 DESFOSES Emilie, p. 45  
 DIDERICH Bob, p. 19  
 DOMENEK Sandra, p. 65  
 DUFFOURD Yannis, p. 51  
 EL AZZI Pamela, p. 66  
 EYNARD Charles, p. 46  
 FANT Pierluigi, p. 67  
 FARES Raafat, p. 43, p. 46  
 FERRET Pierre-Jacques, p. 61  
 FICHEUX Hervé, p. 16  
 FIORAVANZO E., p. 49, p. 54  
 FLENET Timothé, p. 46  
 FLOCH Emilie, p. 61  
 FONTANA PIRES Leandro, p. 46  
 FRIANT Sylvie, p. 50  
 FURNE Céline, p. 52  
 GAUTRON Anne-Sophie, p. 58  
 GERVAIS Frédéric, p. 47  
 GICQUEL Thomas, p. 42  
 GINESTAR J., p. 49, p. 54  
 GOLDSBY Hannah, p. 62  
 GONIN Camille, p. 48  
 GROS L., p. 49  
 GUIEU Valérie, p. 55  
 GUILLOTA A-L., p. 56  
 HEMON July, p. 66  
 HERBELET Aurélie, p. 60  
 ISOARD Lisa, p. 64  
 JACOBS Fiona, p. 62  
 JAMIN Agnès, p. 42, p. 66  
 JOLAS Thierry, p. 45  
 JOSSEAUME Adeline, p. 44  
 JUDÉ Sébastien, p. 46  
 KARG Frank, p. 29  
 KAYROUH Chloé, p. 48  
 KHETARPAL Himanshi, p. 50  
 KIRCHER Emelyne, p. 50  
 LAIGOT Christine, p. 46  
 LANCIA P., p. 49, p. 54  
 LE CLÉAC'H Jeanne, p. 64  
 LE CORRE Ludovic, p. 51  
 LECONTE Isabelle, p. 34  
 LEVELUT Valériane, p. 52  
 LEVET Gaspard, p. 40, p. 53  
 LHERMITE J., p. 56  
 LORGET Florence, p. 58  
 LOUAZZANI M., p. 54  
 LOUIN Gaëlle, p. 48  
 LOYER Pascal, p. 42  
 LOZÉ Lisa, p. 55  
 LYATHAUD Cédric, p. 65  
 MAHAMAN MOUSBAHOU Aminou, p. 55

MAISONNEUVE Hervé, p. 37  
MALARD V., p. 41  
MARCHETTI G., p. 56  
MARIE Mélanie, p. 58  
MARQUES Marie, p. 55  
MEGARBANE Bruno, p. 24  
MELINON Claudie, p. 67  
MENARD Sandrine, p. 39, p. 64  
MICHEL-CAILLET Cécile, p. 28  
MOCHE Hélène, p. 65  
MOINARD Christophe, p. 55  
MOINARD Pauline, p. 44, p. 59  
NALIN Adeline, p. 44, p. 59  
NESSLANY Fabrice, p. 26  
NGUYEN Phuong Mai, p. 65  
NOTARGIACOMO Marie-Charlotte, p. 52  
NUDELMAN Raphael, p. 35  
ORSIÈRE Thierry, p. 26, 41  
OTTO-BRUC Annie, p. 45  
OUNNAS Faycal, p. 55  
PALLARDY Marc, p. 27, p. 48  
PARENT-MASSIN Dominique, p. 18  
PAYET M., p. 41  
PELLETIER Romain, p. 42  
PEREA Mélissa, p. 60  
PERTUISET Claire, p. 66  
PETITPRETZ Marine, p. 47  
PISSIS Agathe, p. 65  
PLANAS Elsa, p. 61  
PLANTUREUX L., p. 41  
PLATEL Anne, p. 65  
QUESSEVEUR Gaël, p. 20  
RAFFALLI Chloé, p. 62  
RAMIREZ Samuel, p. 45  
RANDON Astrid, p. 44, p. 59  
RAYNAL Sophie, p. 45  
RIGAULT Mathieu, p. 45  
ROBERT S., p. 41  
ROGER Virginie, p. 63  
ROGIERS Vera, p. 17  
ROLDAN Amandine, p. 64  
ROSHCHINA Flyuza, p. 42  
ROUCHE Coralie, p. 63  
SAHEL José-Alain, p. 58  
SALOMON Valérie, p. 48  
SANTOS Julie, p. 65  
SAUTOU Valérie, p. 23  
SCHAEFER Estelle, p. 42  
SERGENT Jacques-Aurélien, p. 33  
SEVERIN Isabelle, p. 65  
SOLA Marie-Laure, p. 46  
STOCKMAN Nathan, p. 66  
TASSISTRO V., p. 41  
THOMAS Paul C., p. 53  
TILLIER Fabien, p. 45  
TODOROV Zlatomir, p. 53  
TREASURE Carol, p. 62  
TSCHIRHART Odalys, p. 67  
VAUTROT Valentin, p. 51

# Liste des inscrits

(ayant autorisé la publication de leurs coordonnées)

Melvin	AIRAUD	INSERM - IRSD	melvin.airaud@inserm.fr
Cecilia	ALONSO	Eurofins Regulatory	cecilia.alonso@cpt.eurofinseu.com
Cathy	ALVAREZ	Bureau Veritas	cathy.alvarez@bureauveritas.com
Eric	ANDRES	LVMH	eandres@research.lvmh-pc.com
Hassan	AOUAD	Servier	hassan.aouad@servier.com
Yasmin	AREZKI	Shiseido International France SAS	yasmin.arezki-faivre@emea.shiseido.com
Léa	AROKIASSAMY	CEHTRA	lea.arokiassamy@cehtra.com
Dina	ATTIA	Conférencier	Dina.ATTIA@anses.fr
Yannick	AUSSAGUES	Pierre Fabre	yannick.aussagues@pierre-fabre.com
Alain	BAERT		dr.alain.baert@orange.fr
Aurélie	BALEYDIER	CFEB Sisley	aurelie.baleydiere@sisley.fr
Julie	BALLAND	Solid Drug Development	jballand@soliddrugdevelopment.com
Marlène	BARON	CEHTRA	marlene.baron@cehtra.com
Inès	BASIRE	SICADAE	ines.basire@sicadae.eu
Alexandra	BASSET	Sanofi R&D	alexandra.basset@sanofi.com
Béatrice	BAUDOT	Urgo RID	b.baudot@fr.urgo.com
Anne-Sophie	BAUER	CEVA	anne-sophie.bauer@ceva.com
Gnominding	BAYO	Université Paris-Saclay	gnomindingbayo@gmail.com
Camelia	BEHNIA	Université Paris Cité	camelia.behnia@etu.u-paris.fr
Esther	BELADE	EquiTox	esther.belade@equitox.eu
Louis	BELLETESTE	Charles River Laboratories	louis.belleteste@crl.com
Corinne	BENOLIEL	Institut Scientis	corinne.benoliel@scientis.fr
Audrey	BERNARD	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	audrey.bernard@pierre-fabre.com
Matthieu	BERNARDI	ERBC Group - ENCE	mbernardi@erbc-group.com
Marie-Charlotte	BERNIER	BD Medical	marie-charlotte.bernier@bd.com
Eliott	BERTHELON	Namsa	eberthelon@namsa.com
Laure	BESSY	Université Paris-Saclay	laurebessy@gmail.com
Nastasia	BIDAUBAYLE	EFOR	nbidaubayle@orange.fr
Alexandre	BIDAUT	ERBC Group - ENCE	abidaut@erbc-group.com
Hervé	BLOTTIÈRE	Conférencier	herve.blottiere@inrae.fr
Sophie	BOHNERT	Université Paris Cité	sophie.bohnert@etu.u-paris.fr
Fanny	BOISLEVE	Chanel	fanny.boisleve@chanel.com
Antoine	BOTTA	Université Lyon 1	Botta.antoine.97@gmail.com
Aurélie	BOUCARD	Aelis Farma	a.boucard@aelisfarma.com
Daniel	BOUCHARD	LVMH Recherche	dbouchard@research.lvmh-pc.com
Philippe	BOURRINET	Guerbet	philippe.bourrinet@guerbet.com
Christine	BRAUD	Complife France SAS	christine.braud@complifegroup.com

Alice	BROUSSE	Knoell France	abrousse@knoell.com
Elsa	BRUNEL NEVEU	Boiron	elsa.brunelneveu@boiron.fr
Mathilde	CARPENTIER	Laboratoires Clarins	mathilde.carpentier@clarins.com
Rebecca	CASTEL	AMU IMBE	rebecca.castel@imbe.fr
Maryse	CHALENDARD	Syensqo - Specialty Operations France	maryse.chalendard@syensqo.com
Carole	CHARMEAU	Kreatis	Carole.Charmeau@kreatis.eu
Aouatif	CHENTOUF	Roquette	aouatif.chentouf@roquette.com
Anna	CHÉROUVRIER HANSSON	SenzaGen	anna.c.hansson@senzagen.com
Noemie	CHOUAN	Université Paris Cité	noemie.chouan@etu.u-paris.fr
Nancy	CLAUDE	Présidente d'honneur de la SFT	Nancy.claude@outlook.fr
Thierry	CLERC	BIOPHACT	thierryclerc@biophact.fr
Hugo	COPPENS-EXANDIER	Eurosafe	h.coppens@wepredic.com
Maya	COSTES	Université Paris-Saclay	maya.costes@supbiotech.fr
Evelyne	COUSSANES	Ceva Santé Animale	evelyne.coussanes@ceva.com
Corina	CUCEU PETRENCI	GenEvolution	Corina.cuceu@genevolution.fr
Nicolas	DAGUÈS	BASF Division Agro	nicolas.dagues@basf.com
Marie	DARRACQ	Kreatis	Marie.Darracq@kreatis.eu
Valérie	DECLERCK	Tox by Design	v.declerck@toxby.design
Myriam	DEFONTIS	Tox and Diag	m_defontis@hotmail.com
Quentin	DELAMARCHE	Capgemini	quentin.delamarche@outlook.fr
Guillaume	DELEDALLE	Solvay	guillaume.deledalle@solvay.com
Christine	DEMEILLIERS	Université Grenoble Alpes	christine.demeilliers@univ-grenoble-alpes.fr
Agathe	DENIAU	Hyteck Aroma-Zone	agathe.deniau@aroma-zone.com
Corinne	DEVAUX	Servier	corinne_devaux@hotmail.com
Bob	DIDERICH	Conférencier	Bob.DIDERICH@oecd.org
Christophe	DINI	Oroxcell	christophe.dini@oroxcell.com
Maodo Malick	DIOP	Mane	Malick.diop@mane.com
Yasmine	DJELLOUL-DAOUADJI	Université Paris Cité	yasmine.djelloul-daouadji@etu.u-paris.fr
Blandine	DOORNAERT	Syensqo - Specialty Operations France	blandine.doornaert@syensqo.com
Morgane	DOUSSAINT	Shiseido International France SAS	morgane.doussaint@emea.shiseido.com
Maurine	DUPLAA	CEHTRA	maurine.duplaa@cehtra.com
Fatemzahra	EL FADLE	Pierre Fabre	elfadle@gmail.com
Sonia	EL HADJ	Namsa	selhadj@namsa.com
Souad	FARAH	CFEB Sisley	souad.farah@sisley.fr
Raafat	FARES	ERBC	rfares@erbc-group.com
Nicolas	FARION	BD Medical	nicolas.farion@bd.com
Manuella	FERNANDES	CFEB Sisley	manuella.fernandes@sisley.fr
Pauline	FERREIRA-THERET	Institut Scientis	pauline.ferreira@scientis.fr

Hervé	FICHEUX	Président d'honneur de la SFT	herve.ficheux@outlook.fr
Laëtitia	FIEVEZ-FOURNIER	TotalEnergies Marketing & Services	laetitia.fievez-fournier@totalenergies.com
Cécile	FISCH	CeDaFis Consulting	cecile.fisch@cedafis.com
Carole	FORLINI	ELKEM SILICONES FRANCE S.A.S	carole.forlini@gmail.com
Andy	FORRERYD	SenzaGen	andy.forreryd@senzagen.com
Charline	FRATTINA	Université Lyon 1	charline.frattina@etu.univ-lyon1.fr
Nathalie	FRETELLIER	Guerbet	Nathalie.Fretellier@Guerbet.com
Cécile	FROLET	Becton Dickinson	cecile.frolet@gmail.com
Céline	FURNE	Namsa	cfurne@namsa.com
Élodie	GARNIER-BARDOUX	BD Medical	elodie.garnier-bardoux@bd.com
Camille	GAUTIER	Adocia	accueil@adocia.com
Laurent	GLANDUT	ERBC Group - ENCE	lglandut@erbcc-group.com
Stéphanie	GOHIN	Charles River Laboratories	stephanie.gohin@crl.com
Sterenn	GOUBIN	Pepkon	sterenn.goubin@pepkon.fr
Ludivine	GROS	CFEB Sisley	ludivine.gros@sisley.fr
Anne-Laure	GUILLOT	Staphyt Regulatory	alguillot@staphyt.com
Marie	GUIRAND	FEBEA	epoivet@febea.fr
Melchi	GUKHOOL	Université Paris Cité	melchi.gukhool@etu.u-paris.fr
Kevin	HARDONNIÈRE	Université Paris-Saclay	kevin.hardonniere@université-paris-saclay.fr
Florence	HERAUD-FREUND	HRA Pharma/ Perrigo company	florence.heraud-freund@perrigo.com
Isabelle	HOCHAR	Seppic - Airliquide Healthcare	isabelle.hochar@airliquide.com
Françoise	HORAND	ERBC Group - ENCE	fhorand@erbcc-group.com
Nicolas	HUGUET	JRF Global	nicolas.huguet@jrfglobal.com
Anaïs	JANKOWIAK	SGS IDEA LEGAL	anaïs.jankowiak@sgs.com
Tina	JAUNET	Université Lyon 1	tina.jaunet@hotmail.com
Frank	KARG	Conférencier	frank.karg@hpc-international.com
Saadia	KERDINE-RÖMER	Université Paris-Saclay	saadia.kerdine-romer@universite-paris-saclay.fr
Laure	KHOURY	PrediTox	laure.khoury@preditox.fr
Emelyne	KIRCHER	CNRS Université de Strasbourg	emelyne.kircher@etu.unistra.fr
Benjamin	KOPP	Institut Louis Pasteur	benjamin.kopp@pasteur-lille.fr
Farah	KORAICHI-EMERIAU	EquiTox	farah.koraichi-emeriau@equitox.eu
Julie	LABBE	Bureau Veritas	julie.labbe@bureauveritas.com
Pauline	LANCIA	CFEB Sisley	pauline.lancia@sisley.fr
Mylène	LANDAIS	Laboratoires Clarins	mylene.landais@clarins.com
Mylène	LANVIN	Coty	mylene_lanvin@cotyinc.com
Julie	LATOUR	Sanofi	Julie.Latour2@sanofi.com
Sandrine	LE GALL	CARMAT	sdurand.92@gmail.com
Véronique	LE MELLAY-HAMON	Laboratoires Mayoli Spindler	veronique.lemellay-hamon@mayoly.com

Nathalie	LEDIRAC	Eurofins Agrosience Regulatory France	nathalie.ledirac@as.eurofinseu.com
Mélanie	LEHEUP	Servier	melanie.leheup-foucaud@servier.com
Karine	LELU SANTORALIA	Adocia	accueil@adocia.com
Marie	LEMOINE	L'Occitane en Provence	marie.lemoine@loccitane.com
Sarah	LENOIR	SGS IDEA LEGAL	Sarah.LENOIR@sgs.com
Anne-Laure	LÉONI	BSL Bioservice	aleoni@bioservice.com
Claire	LEPETIT	L'Occitane en Provence	Claire.LEPETIT@loccitane.com
Valériane	LEVELUT	Namsa	vlevelut@namsa.com
Kevin	LEVEQUE	Université Lyon 1	leveque.kevin8@gmail.com
Tatiana	LIMA	Seppic - Airliquide Healthcare	tatiana.lima@airliquide.com
Olivier	LOGET	CapEval Pharma	olivier.loget@capeval-pharma.com
Audrey	LOISY	CHANEL Parfums	audrey.loisy@chanel.com
Myriam	LOUZZANI	CFEB Sisley	myriam.louazzani@sisley.fr
Lisa	LOZÉ	Université Grenoble Alpes	lisa.loze@univ-grenoble-alpes.fr
Anne-Christine	MACHEREY	CNRS Prévention du risque chimique	anne-christine.macherey@cnr.fr
Elise	MADEUF	Charles River Laboratories	elise.madeuf@crl.com
Elise	MAGREZ	Université Paris-Saclay	elisemagrez@yahoo.fr
Hervé	MAISONNEUVE	Conférencier	herve@h2mw.eu
Isabelle	MALLET	Groupe Rocher	isabelle.mallet@yynet.com
Carole	MANDAROUX	Bracco Suisse S.A.	carole.mandaroux@bracco.com
Mélanie	MARIE	SparingVision	marie.melanie1@orange.fr
Bruno	MEGARBANE	Conférencier	bruno.megarbane@aphp.fr
Claudie	MELINON	Charles River Laboratories	claudie.melinon@crl.com
Antoine	MERCIER	ProteinesXTC	a.mercier@proteinesxtc.com
Sofiène	MHEDHBI	Bracco Suisse S.A.	sofiene.mhedhbi@bracco.com
Laure	MICHEL	CHANEL Parfums	laure.michel@chanel.com
Fanny	MINETTO	CHANEL Parfums	fanny.minetto@chanel.com
Déborah	MITJANS	BD	deborah.mitjans-urpi@bd.com
Pauline	MOINARD	Hyteck Aroma-Zone	pauline.moinard@aroma-zone.com
Séverine	MOLLARD	Syensqo - Specialty Operations France	severine.mollard@syensqo.com
Gwendoline	MORDACQ	Philip Morris Products S.A.	gwendoline.mordacq@pmi.com
Chloé	MOREL	Prix de thèse SFT 2024	chloe.morel@univ-lorraine.fr
Jules	MORSCH	Aixial	jules.morsch@aixial.com
Sévan	MULATIER	Université Lyon 1	sevan.mulatier@gmail.com
Adeline	NALIN	Hyteck Aroma-Zone	adeline.nalin@aroma-zone.com
Richard	NGUYEN	LVMH Recherche	rnguyen@research.lvmh-pc.com
Eulalie	NICOLAS	Université Lyon 1	eulalie.nicolas@etu.univ-lyon1.fr
Emmanuelle	NICOLAS-FERRY	Galderma	emmanuelle.ferry@galderma.com

Jessica	NIZARD	Laboratoires Clarins	jessica.nizard@clarins.com
Marie-Charlotte	NOTARGIACOMO	Namsa	mcnotargiacomo@namsa.com
Raphaël	NUDELMAN	Conférencier	Raphael.Nudelman@teva.co.il
Frédéric	NUNZI	SGS IDEA LAB	frederic.nunzi@sgs.com
Elodie	OLIVIER	Université Paris Cité	elodie.olivier@u-paris.fr
Thierry	ORSIÈRE	Conférencier	thierry.orsiere@univ-amu.fr
Julien	ORTEGA	Aixial	julien-ortega@hotmail.fr
Marc	PALLARDY	Conférencier	marc.pallardy@universite-paris-saclay.fr
Dominique	PARENT-MASSIN	Présidente d'honneur de la SFT	orchidee.dpm@orange.fr
Fabrizio	PARISELLI	CNRS Prévention du risque chimique	fabrizio.pariselli@cnsr.fr
Melissa	PEREA	Blue Frog Scientific	melissa.perea@bluefrogscientific.com
Noël	PERRIER	DGA	noel.perrier@intradef.gouv.fr
Marjorie	PERRIMON	FAREVA	mperrimon.care@fareva.com
Corine	PERRIN	Sanofi	corine.perrin@sanofi.com
Séverine	PESSOA	Sanofi	severine.pessoa@sanofi.com
Chloé	PETITJEAN	Servier	chloe.petitjean@servier.com
Marine	PETITPRETZ	Charles River Laboratories	marine.petitpretz@crl.com
Stéphane	PIERRE	CEHTRA	stephane.pierre@cehtra.com
Philippine	PIERRE	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	philippine.pierre@pierre-fabre.com
Elsa	PLANAS	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	elsa.planas@pierre-fabre.com
Syrine	POCHET	Université Paris Cité	syrine.pochet@etu.u-paris.fr
Lélia	POCHET	Université Lyon 1	lelia.pochet@etu.univ-lyon1.fr
Erwan	POIVET	FEBEA	epoivet@febea.fr
Thomas	POMMIER	SILAB	thomas.pommier@silab.fr
Camille	PORTE	Université Paris-Saclay	portecamille02@gmail.com
Marine	POURCELOT	Université Lyon 1	marine.pourcelot@etu.univ-lyon1.fr
Christophe	PRIOU	ERBC	cpriou@erbc-group.com
Killian	PRIVAT	Charles River Laboratories	killian.privat@crl.com
Mickaël	PUGINIER	Seppic - Airlíquide Healthcare	mickaël.puginier@airliquide.com
Aurélié	QUENTIN	ERBC	aquentin@erbc-group.com
Alain	QUÉRÉ	LabCorp	alain.quere@labcorp.com
Gaël	QUESSEVEUR	Charles River Laboratories	gael.quesseveur@crl.com
Chloé	RAFFALLI	Lush	chloe@lush.co.uk
Astrid	RANDON	Hyteck Aroma-Zone	astrid.randon@aroma-zone.com
Guillaume	RAVEL	ALEXION Pharmaceuticals	guillaume.ravel@alexion.com
Doriane	REBY	Charles River Laboratories	doriane.reby@crl.com
Dominique	RENAULT	Bayer	dominique.renault@bayer.com
Lou-Amélia	REVELLIN	Université Lyon 1	louamelia.revelliin@gmail.com

Christine	RISSO	Polytech Nice Sophia - Université Côte d'Azur	Christine.RISSO@univ-cotedazur.fr
Olivia	ROBIN-BROSSE	BD Medical	olivia.robin-brosse@bd.com
Magali	ROCHE	KCAS Bio	magali.roche@kcasbio.com
Grégory	RODRIGO	Philip Morris Product SA	Gregory.rodrigo@pmi.com
Virginie	ROGER	Charles River Laboratories	virginie.roger@crl.com
Vera	ROGIERS	Conférencière	Vera.Rogiers@vub.be
Valérie	SAUTOU	Conférencière	vsautou@chu-clermontferrand.fr
Monica	SAYEGH	Université Lyon 1	monica.sayegh@etu.univ-lyon1.fr
Anne-Laure	SCHANG	Université Paris Cité	anne-laure.schang@u-paris.fr
Frédéric	SCHORSCH	Bayer	frederic-schorsch@bayer.com
Aya	SEKOUANE	Université Paris-Saclay	sekouaneanya21@gmail.com
Jacques-Aurélien	SERGENT	Conférencier	jacques-aurelien.sergent@solvay.com
Lucie	SIRVEN	Aixial	lucie.sirven@aixial.com
Marine	SOLER	Intertek Assuris	marine.soler@intertek.comNom
Jeanne	STADLER		stadler.jeanne37@gmail.com
Guy	STEIBLEN	Syensqo - Specialty Operations France	guy.steiblen@syensqo.com
Nathan	STOCKMAN	Eurosafe	n.stockman@wepredic.com
Patrick	SYNTIN	Sanofi	Patrick.Syntin@sanofi.com
Margot	TAMISIER	Université Lyon 1	margot.tamisier@outlook.fr
Anna	TAN-SEBOT	TotalEnergies MS	anna.tan-sebot@totalenergies.com
Khalil	TAOUBI	Boiron	khalil.taoubi@boiron.fr
Delphine	TARDE	Eurofins Agroscience Regulatory France	delphine.tarde@as.eurofinseu.com
Alicia	TEXIER	Eurofins ADME BIOANALYSES	alicia.texier@ba.eurofinseu.com
Isabelle	THOUVENIN	HUMEXPO SAS	isabelle.thouvenin@humexpo.fr
Anaëlle	TORRES	Syensqo	torres.anaelle-ext@syensqo.com
Catherine	TREMOLIERES	Namsa	ctremolieres@namsa.com
Damien	TRUFFIN	Roquette	damien.truffin@roquette.com
Odalys	TSCHIRHART		odalystschirhart3@gmail.com
Camille	VANRELL	Etisense	camille.vanrell@etisense.com
Élise	VERRON	UFR de pharmacie Nantes	elise.verron@univ-nantes.fr
Antoine	VIDAL	Université Paris Cité	antoine.vidal@etu.u-paris.fr
Guillaume	VOLLE	Etisense	guillaume.volle@etisense.com
Khadija	ZERDALI	CEHTRA	khadija.zerdali@cehtra.fr



**SFT**

Société Française de Toxicologie

HÔPITAL FERNAND-WIDAL  
200 RUE DU FAUBOURG SAINT-DENIS  
75475 PARIS CEDEX 10  
SFT.SECRETARIAT@GMAIL.COM  
06 95 43 46 51  
SFTOX.COM