

Votre métier, notre expertise,
au service de la santé



Laboratoire de toxicologie

■ Historique

Créé en 1981, le laboratoire de toxicologie de la Fondation de l'Institut Pasteur de Lille réalise sous contrat et sous BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire), des études de toxicologie permettant d'évaluer le potentiel génotoxique et mutagène de nombreux types de substances.

Aujourd'hui dirigé par le Docteur Fabrice Nesslany, expert toxicologue, ce laboratoire de référence est l'un des plus grands centres de génotoxicité en France.

Il se spécialise également dans les méthodes alternatives à l'expérimentation animale et dans l'évaluation de la perturbation endocrinienne.

DOMAINES DE COMPÉTENCES

Avec un domaine de compétences très large (santé humaine, santé animale, cosmétique, chimie, plantes/végétaux, nanotechnologies, environnement...) les experts du laboratoire de toxicologie génétique peuvent fournir des conseils concernant le choix des essais à réaliser et l'interprétation des résultats.

Bonnes pratiques de laboratoire

ANSM : médicaments humains, cosmétique

ANSES : médicaments vétérinaires

GIPC (COFRAC) : produits chimiques, phytosanitaires, aliments

■ Tests spécifiques de cosmétologie

La mise en application de la Directive 2003/15/CE (Amendement VII à la directive 76/768/CEE) implique l'interdiction de tester sur animaux et de commercialiser des combinaisons d'ingrédients cosmétiques testés sur animaux pour les essais de génotoxicité depuis le 11 mars 2009.

Le laboratoire de toxicologie de l'Institut Pasteur de Lille a développé et validé des tests de cytotoxicité et de génotoxicité sur des modèles de peaux humaines reconstruites pour l'étude des ingrédients cosmétiques :

- ▶ Essai de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU
- ▶ Test des comètes couplé au micronoyau *in vitro* sur le modèle de peau humaine reconstituée Episkin® en co-culture (TK6 ou L5178Y)
- ▶ Test du micronoyau *in vitro* sur les cellules basales de peau humaine reconstituée (RHE®)
- ▶ Irritation cutanée *in vitro* : essai sur épiderme humain reconstitué
- ▶ Corrosion cutanée *in vitro* : essai sur modèle de peau humaine

Par ailleurs, le laboratoire réalise les essais suivants pour l'étude des (ingrédients) cosmétiques :

- ▶ Test de transformation cellulaire : essai sur Bhas42
- ▶ Toxicologie prédictive (Q)SAR (voir screening)
- ▶ Tests *in vitro* d'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien



Perturbation endocrinienne

Le laboratoire de toxicologie de l'Institut Pasteur de Lille réalise des tests *in vitro* pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien. Il s'agit de tests réglementaires ou en screening permettant de mettre en évidence des interactions avec la stéroïdogénèse, les récepteurs des œstrogènes ou des androgènes, ou des interactions thyroïdiennes.

- ▶ **Test de stéroïdogénèse H295R** (Ligne Directrice OCDE n°456)
- ▶ **Essai de TA ER VM7Luc** (essai de transactivation visant la détection des substances agonistes et antagonistes des récepteurs des œstrogènes, Ligne Directrice OCDE n°455)
- ▶ **Essai AR STTA** (essai d'activation transcriptionnelle pour la détection des substances agonistes et antagonistes des récepteurs des androgènes) sur les cellules AR-EcoScreen (Ligne Directrice OCDE n°458)
- ▶ **Essai similaire à l'essai AR STTA** sur une autre lignée cellulaire (MDA-kb2)
- ▶ **Test E-Screen** (test de prolifération œstrogéno-dépendante des cellules MCF-7)
- ▶ **Tests YES / YAS** (Yeast Estrogen Screen / Yeast Androgen Screen, kit XenoScreen XL YES YAS, Xenometrix)

Par ailleurs, le laboratoire de toxicologie a initié la mise en place de tests *in vitro* permettant l'évaluation de la perturbation thyroïdienne.

Les experts du laboratoire de toxicologie peuvent vous aider pour l'application des critères scientifiques pour l'identification des propriétés de perturbation endocrinienne adoptés par la Commission européenne dans le contexte des règlements (EU) 528/2012 et (EC) 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits biocides et phytopharmaceutiques.

Le laboratoire de toxicologie propose également des séminaires personnalisés sur les stratégies d'identification des perturbateurs endocriniens (définitions, réglementations, document guide pour l'identification des PE selon les critères adoptés par la Commission européenne (ECHA/EFSA, 2018), tests *in vitro* et *in vivo* réglementaires et non réglementaires).

Vos contacts : fabrice.nesslany@pasteur-lille.fr - helene.moche@pasteur-lille.fr

ENVIRONNEMENT
NANOGENOTOX
INSTITUT DE RECHERCHE
MUTAGÈNE
RECHERCHE
SANTÉ HUMAINE
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
NANOTECHNOLOGIE
ENVIRONNEMENT
COSMÉTIQUE
NANOTECHNOLOGIE

■ Tests réglementaires

- ▶ Test de mutation génique sur bactéries (Test d'Ames)
- ▶ Test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de mammifères
- ▶ Test de mutation génique *in vitro* sur cellules de lymphome de souris L5178Y (MLA/TK) ou sur cellules humaines TK6
- ▶ Test *in vitro* du micronoyau sur cellules de mammifères
- ▶ Test *in vivo* de micronoyau sur moëlle osseuse
- ▶ Test *in vivo* Pig-a
- ▶ Test des comètes *in vivo*
- ▶ Test de phototoxicité *in vitro* 3T3 NRU
- ▶ Test de cytotoxicité par méthode au MTT ou au rouge neutre (biomatériaux)
- ▶ Toxicité aiguë - Méthode par classe de toxicité aiguë
- ▶ Toxicologie prédictive (ICH M7) à l'aide d'outils informatiques complémentaires ((Q)SAR Derek Nexus & Sarah Nexus)

■ TESTS EN MICROMÉTHODE

Le laboratoire de toxicologie génétique de l'Institut Pasteur de Lille a adopté depuis de nombreuses années une approche pour évaluer précocement le potentiel génotoxique de nouvelles molécules en phase de développement, d'impuretés... basée sur la réalisation en microméthode de 2 tests complémentaires. Aujourd'hui, le laboratoire propose des techniques multiplexes utilisant la cytométrie en flux pour évaluer le mode d'action génotoxique de substances (DNA Damage Repair pathway, ou test DDR).

TESTS STANDARDS

Tous les tests standards peuvent être réalisés en screening non BPL.

TOXICOLOGIE PRÉDICTIVE

Pour l'évaluation des impuretés mutagènes (ICH M7), le laboratoire de toxicologie génétique vous offre désormais la possibilité de tester ces substances à l'aide d'outils informatiques, en utilisant deux méthodes complémentaires ((Q) SAR), selon les règles d'experts pour la première approche (Derek Nexus), et selon une approche statistique (Sarah Nexus).

■ Formations

Le service de toxicologie génétique organise régulièrement des séances de formations. En particulier, la formation Mutagenèse - Génotoxicité permet aux directeurs d'étude, techniciens de laboratoire ou encore ingénieurs d'acquérir ou revoir les bases de la toxicologie génétique, le principe des principaux tests de mutagenèse et approfondir à l'aide d'exemples pratiques les problèmes techniques, les biais méthodologiques, l'interprétation des résultats et enfin acquérir des notions sur la législation des produits mutagènes et sur la sécurité au laboratoire.

— Nos formations : www.mutagenese.pasteur-lille.fr/formations

■ Recherche

Parallèlement à ses activités de prestations sous contrat, le laboratoire de toxicologie génétique de l'Institut Pasteur de Lille est impliqué dans de nombreuses activités de recherche et notamment dans les domaines de la santé humaine, la nanotoxicologie, l'environnement...

■ Recherche et développement

Le laboratoire travaille actuellement sur l'utilisation de culture de cellules en sphéroïdes dans l'optique de développer des méthodes de substitution à l'expérimentation animale.

Laboratoire de toxicologie

1 rue du Professeur Calmette - BP 245
59019 Lille Cedex - France

Secrétariat

Tél : +33(0)3 20 87 79 14

E-mail : contact.toxicologie@pasteur-lille.fr



— — — — —
L'Institut Pasteur de Lille est agréé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.
A ce titre, vous pouvez bénéficier du Crédit Impôt Recherche (CIR).

<http://www.pasteur-lille.fr/mutagenese/>