



## Ciblage précis des insertions de gènes et des KO

Plus d'informations sur [www.compozrzn.com](http://www.compozrzn.com) - **Service technique** : [eurtechserv@sial.com](mailto:eurtechserv@sial.com)

**Contact** : Nadia Guettari - Chef de produit biologie moléculaire

**Tél** : 06 15 66 46 99 - **Fax** : 04 74 99 10 50 - **Email** : [nadia.guettari@sial.com](mailto:nadia.guettari@sial.com)

### INTRODUCTION

La technologie CompoZr, fruit d'un partenariat exclusif entre Sigma life Science et Sangamo BioSciences, est une véritable avancée technologique qui permet d'obtenir des modifications spécifiques et ciblées d'une séquence génétique.

### PRINCIPE

#### 1. Reconnaissance d'une séquence d'ADN spécifique de vingt-quatre nucléotides par des protéines en doigts de zinc

Ces protéines sont des régulateurs de transcription qui reconnaissent des séquences spécifiques de trois nucléotides successifs sur l'ADN des eucaryotes. La technologie CompoZr utilise deux protéines recombinantes comportant chacune quatre doigts de zinc: la reconnaissance s'effectue donc sur une séquence de 24 nucléotides. Une telle séquence n'a pratiquement aucune chance d'exister à plus d'un exemplaire dans le génome des eucaryotes.

#### 2. Coupure de l'ADN cible

Les protéines recombinantes sont couplées au domaine endonucléasique

de FokI, une enzyme non spécifique qui agit sous forme dimérique. La liaison des deux protéines en doigts de zinc sur leurs séquences respectives rapproche les deux endonucléases qui leurs sont associées. Ce rapprochement permet la dimérisation de l'endonucléase et donc le clivage de la molécule d'ADN.

#### 3. Modifications au niveau du site de coupure

Ces modifications peuvent se faire par :

- Délétion, modification ou insertion génétiques lors de la réparation de l'ADN.

- Insertion d'une séquence d'ADN par recombinaison homologue en présence d'un ADN donneur.

#### AVANTAGES :

- Ciblage très précis
- Fréquence de modifications élevée
- Criblage facilité
- Marqueur de sélection non requis

#### EXEMPLE D'APPLICATIONS :

- Inactivation de gènes (knockout simple, double ou triple)
- Intégration d'une séquence dans le locus

de votre choix

- Construction de lignée d'animaux transgéniques

#### SERVICE SIGMA ALDRICH

- Design par l'algorithme SuperFinder de Sangamo

- Construction des plasmides d'expression

- Transfection des constructions dans une lignée cellulaire proche de l'organisme d'intérêt

- Test de clivage par une enzyme sensible aux mésappariements

Sigma Aldrich vous fournit :

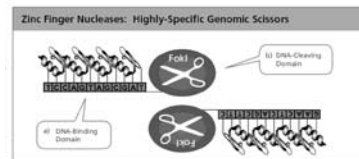
- Le plasmide exprimant la paire de ZFN possédant la meilleure efficacité de clivage

- 10 aliquoteurs d'ARNm

- Les amorces pour la détermination du taux de mutation et le screening des clones

- Un contrôle positif

Un chef de projet dédié suivra avec vous le service. Le délai de fabrication est d'environ 8 semaines.



#### PUBLICATIONS

Heritable targeted gene disruption in zebrafish using designed zinc-finger nucleases  
Nature Biotechnology 26, 702 - 708 (01 Jun 2008)

Targeted gene knockout in mammalian cells by using engineered zinc-finger nucleases, PNAS 2008 105:5809-5814

Gene editing in human stem cells using zinc finger nucleases and integrase-defective lentiviral vector delivery, Nature Biotechnology 25, 1298 - 1306 (28 Oct 2007)

Targeted gene addition into a specified location in the human genome using designed zinc finger nucleases PNAS 2007 104:3055-3060

## Le nouveau règlement européen CLP : Classification, Labelling, Packaging

### Ce qui change en matière d'étiquetage des produits chimiques !

par Marc MALENFER et Annabel MAISON, INRS : [marc.malenfer@inrs.fr](mailto:marc.malenfer@inrs.fr) – [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

Depuis début février 2009, l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) a engagé une campagne d'information sur l'évolution de la classification et de l'étiquetage des

produits chimiques. Cette évolution est instaurée par le règlement européen CLP (Classification, Labelling and Packaging), publié au Journal officiel de l'Union

européenne le 31 décembre 2008, et entré en vigueur le 20 janvier dernier.

Concrètement, depuis le 20 janvier 2009, les opérateurs peuvent voir apparaître de nouvelles étiquettes avec notamment de nouveaux pictogrammes et des mentions de danger en remplacement des symboles et des phrases de risque préexistants. Les produits chimiques destinés au grand public seront aussi concernés, avec des conséquences pour l'information des consommateurs. La période transitoire s'achèvera en 2015, avec l'adoption obligatoire du nouveau système pour tous les produits dangereux.

L'objectif de l'INRS est désormais d'alerter les entreprises et leurs salariés sur la mise en oeuvre progressive de ce nouveau système.

#### SGH et CLP

→ le SGH, un système international :

Le SGH, Système Général Harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques, est aussi connu sous l'abréviation anglo-saxonne GHS (Globally Harmonized System). Il s'agit de recommandations élaborées au niveau international qui harmonisent les critères de classification permettant d'identifier les dangers des produits chimiques et les éléments de communication sur ces dangers (contenu de l'étiquette et de la fiche de données de sécurité).

Ces recommandations ont été définies à partir des systèmes de classification et d'étiquetage existants, afin de créer un système unique à l'échelle mondiale. Dans les secteurs du travail et de la consommation, le SGH est mis en application en Europe via un nouveau règlement dit « règlement CLP ».

→ le règlement CLP, le nouveau système européen :

Le règlement CLP est l'appellation donnée au règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008. L'acronyme « CLP » signifie en anglais « Classification, Labelling, Packaging ». Ce texte européen définit les nouvelles règles en matière de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques.

Il s'agit du texte officiel de référence en Europe qui permet de mettre en application le SGH dans les 27 Etats membres, dans les secteurs du travail et de la consommation. Attention, les dispositions de cette réglementation ne s'appliquent pas au transport des produits chimiques ; dans ce domaine, la réglementation en vigueur découle de textes déjà élaborés dans un cadre international.

→ les liens entre règlement REACH et règlement CLP :

Le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) décrit la nouvelle politique européenne de gestion des substances chimiques. Il a pour but d'améliorer la connaissance des usages et des dangers de ces substances, d'assurer la maîtrise des risques liés à leurs utilisations, et de restreindre ou d'interdire leur emploi. Il s'appuie sur quatre procédures : l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction.

Le règlement CLP décrit, quant à lui, les nouvelles règles de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques en Europe, et permet notamment d'identifier les dangers que présentent les produits chimiques pour la santé humaine et l'environnement. Il s'agit donc d'un paramètre primordial dans le processus REACH, car de nombreuses dispositions de cette réglementation se basent sur la classification et l'étiquetage ou y font référence.

Deux exemples :

- le dossier d'enregistrement REACH doit comporter la classification et l'étiquetage de la substance et, dans certains cas, un rapport sur la sécurité chimique basé sur cette classification qui a pour but d'évaluer les risques et de définir des mesures pour les réduire.

- la procédure d'autorisation REACH a pour objectif de garantir la maîtrise des risques liés aux substances les plus préoccupantes en prévoyant leur remplacement progressif. Elle est basée sur la classification des substances, puisque cette procédure concerne notamment les substances classées CMR 1 et 2 (selon système préexistant).

→ les dates clés jusqu'en 2017 :

**Depuis le 20 janvier 2009** : début de la possibilité d'application volontaire pour les substances et les mélanges ; entrée dans la période transitoire de coexistence des deux systèmes.

- **1er décembre 2010** : application obligatoire pour les substances. Mention obligatoire des deux classifications dans la fiche de données de sécurité. Dispense de réétiquetage et de réemballage durant deux ans pour les lots mis sur le marché avant cette date.

- **1er décembre 2012** : fin de la dispense de réétiquetage et de réemballage pour les lots de substances mis sur le marché avant le 1er décembre 2010.

- **1er juin 2015** : application obligatoire pour les mélanges. Dispense de réétiquetage et de réemballage de deux ans pour les lots de mélanges mis sur le marché avant cette date. Abrogation du système préexistant. Disparition de l'ancienne classification dans la fiche de données de sécurité des substances.

- **1er juin 2017** : fin de la dernière dispense. Les fournisseurs peuvent donc choisir d'anticiper

## Les nouveaux refroidisseurs de JULABO

- Economiser de l'eau potable précieuse
- Protéger l'environnement
- PLUS d'efficacité, MOINS de coûts



#### Avantages

- ▶ Plage de température de 20°C jusqu'à +40°C
- ▶ Température de reflux +80°C
- ▶ Puissance de froid de 0.3 jusqu'à 11 kW
- ▶ Pompe de circulation sans joints
- ▶ Affichage du niveau de remplissage et de la pression de refoulement
- ▶ Pas de fentes latérales d'aération
- ▶ Interface RS232 pour branchement au PC

Avec les modèles FL, JULABO présente la génération la plus actuelle de refroidisseurs ultramodernes pour des tâches de refroidissement dans le laboratoire et dans l'industrie. 20 modèles avec de nombreuses caractéristiques offrent la solution parfaite pour chaque application.

**Julabo**  
Innovative Temperature Technology

JULABO Laboratechnik GmbH • 77960 Seelbach  
☎ +49 7823 51-0 • ☎ +49 7823 2491  
✉ info@julabo.de • 🌐 www.julabo.de

Didier Simler  
Ingénieur Technico Commercial  
JULABO France • 68025 Colmar Cedex  
☎ +33 6 7120 9497 • ✉ d.simler@julabo.fr



les dates d'application obligatoire ; dans ce cas, le double étiquetage des produits est interdit pour éviter toute confusion. En revanche leurs fiches de données de sécurité devront comporter les deux classifications jusqu'à la date butoir.

### Ce qui va changer concrètement !

De nombreuses différences existent entre l'ancien et le nouveau système en termes de terminologie, de définitions des dangers, de critères de classification et d'éléments d'étiquetage. L'étiquette est le premier niveau de mise en garde sur les dangers liés à l'utilisation des produits chimiques. Il est nécessaire que les entreprises et leurs salariés soient préparés à ces futures évolutions. C'est une question de santé et de sécurité au travail et c'est la mission de l'INRS.

### Terminologie :

Le règlement CLP utilise une nouvelle terminologie. Certains termes du système européen préexistant sont conservés, mais d'autres changent.

Le terme de « substance » est conservé mais celui de « préparation » est remplacé par « mélange ». Le terme de « catégorie de danger » est remplacé par celui de « classe de danger ». Une classe de danger définit la nature du danger, qu'il s'agisse d'un danger physique, d'un danger pour la santé ou d'un danger pour l'environnement. Une classe de danger peut être divisée en catégories de danger qui permettent une comparaison du degré de danger de cette classe.

Citons pour exemple le cas de la toxicité aiguë : selon le règlement CLP, la classe de danger de toxicité aiguë est divisée en quatre catégories de danger : les produits chimiques sont classés en fonction de leur « degré » de toxicité aiguë dans une des catégories 1 à 4. Autre exemple, selon le règlement CLP, la classe de danger « cancérogénicité » est scindée en deux catégories :

- la catégorie 1 regroupe les cancérogènes avérés ou présumés pour l'être humain. Cette catégorie est elle-même divisée en deux sous-catégories à savoir : la catégorie 1A (agents dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré) et la catégorie 1B (agents dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé) ;
- la catégorie 2 regroupe les agents suspectés d'être cancérogènes pour l'être humain.

### Définition des dangers :

En Europe, dans le cadre de la mise sur le marché et de l'utilisation des produits chimiques, 15 catégories de danger étaient définies. Le règlement CLP définit, lui, 28 classes de danger. Il reprend les 27 classes de danger définies par le SGH :

- 16 classes de danger physique (telles que « explosibles », « gaz inflammables », « peroxydes organiques », « liquides pyrophoriques »...);
- 10 classes de danger pour la santé (« toxicité aiguë », « cancérogénicité », « danger par aspiration »...);
- 1 classe de danger pour l'environnement couvrant les dangers pour le milieu aquatique. Il définit également une « classe de danger supplémentaire pour l'Union européenne », à savoir la classe de danger « dangereux pour

la couche d'ozone ».

Les classes de danger du règlement CLP liées aux propriétés physico-chimiques sont différentes des catégories de danger préalablement définies en Europe. Elles s'inspirent de celles présentées dans les recommandations internationales relatives au transport des marchandises dangereuses. Certaines ne sont donc pas connues des utilisateurs européens. En revanche, les dangers pour la santé sont quasi identiques à ceux du système européen préexistant, bien qu'ils soient organisés et répartis différemment au sein des classes de danger.

### Critères de classification :

Les critères de classification, c'est-à-dire les règles qui permettent de définir l'appartenance d'un produit chimique à une classe de danger et à une catégorie de danger au sein de cette classe, peuvent être différents d'un système à l'autre. Comme dans le système préexistant, ce règlement prévoit une méthode spécifique (méthode de calcul ou méthode basée sur des limites de concentration) pour classer les mélanges en fonction de leurs effets sur la santé et l'environnement. Une partie de ces règles de classification est néanmoins différente de celles appliquées jusqu'alors. Le règlement CLP reprend, pour certains dangers - et notamment pour les CMR

(cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques) - le principe de classification des mélanges sur la base de limites de concentrations en substances dangereuses. Dans certains cas, les limites de concentration génériques établies diffèrent de celles préalablement définies.

### Étiquetage :

L'étiquetage prescrit par le règlement CLP pour les secteurs du travail et de la consommation comprend des éléments de communication pour la plupart différents de ceux utilisés jusqu'à aujourd'hui dans le cadre du milieu de travail en Europe. Les informations requises pour le nouvel étiquetage sont les suivantes : identité du fournisseur, identificateurs du produit, pictogrammes de danger, mentions d'avertissement, mentions de danger, conseils de prudence, section des informations supplémentaires, quantité nominale pour les produits mis à disposition du grand public (sauf si cette quantité est précisée ailleurs sur l'emballage).

Nous reviendrons plus précisément sur ces informations relatives au nouvel étiquetage des produits chimiques dans le cadre d'un prochain article. A suivre...

Pour en savoir plus : [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

## En Bref...

### Köttermann investit des millions pour ses employés



Les jours du « container-bureau » sont enfin passés : plus de 60 employés obligés de quitter leurs locaux après un incendie sont retournés à leur « ancien nouveau » poste de travail. En effet, fin novembre 2007, un feu couvant déclenché par des travaux de couvreurs sur le toit de la maison voisine avait provoqué une infiltration de suie dans les bureaux de l'immeuble principal. Cette infiltration avait détruit une grande partie des installations techniques.

Au lieu d'une réhabilitation sommaire, Köttermann a décidé d'effectuer des travaux de transformation d'envergure comprenant des améliorations importantes au niveau du bilan énergétique. L'ancienne installation de climatisation et de ventilation a été remplacée par un nouveau système innovant de plafond chauffant et refroidissant, et des fenêtres supplémentaires ainsi que 14 coupoles d'éclairage sophistiquées ont été installées. Un système de cloisons de séparation diaphanes très moderne a permis de créer plusieurs salles baignées par une lumière du jour vaporeuse et ouatée. Conçus d'après les dernières exigences d'ergonomie, les bureaux ont été dotés de meubles entièrement équipés de plans de travail réglables en hauteur améliorant davantage les conditions de travail.

Les travaux de transformation se poursuivent actuellement dans l'annexe de l'immeuble principal. Au total, Köttermann investit plusieurs millions d'euros. Cela reflète entièrement la philosophie de l'entreprise - car pour Köttermann, les employés sont le facteur le plus important de la réussite.

Köttermann France  
Tél : 04 74 95 23 80  
Email : [mail@kotttermann.fr](mailto:mail@kotttermann.fr)  
Web : <http://koettermann.de>

# Un Service sur mesure !

METTLER TOLEDO prend soin de vos équipements et optimise vos ressources :

- ✓ Installation
- ✓ Validation
- ✓ Etalonnage COFRAC
- ✓ Vérification
- ✓ Maintenance



Découvrez le Constat de Vérification Standard (CVS), valable pour toute marque de balance et tout modèle.



comatitude.fr - 2009

Pour en savoir plus : [mt.com/service](http://mt.com/service)

ServiceXXL  
Tailored Services

Mettler-Toledo SAS  
Tél : 01 30 97 17 17  
[marcom.fr@mt.com](mailto:marcom.fr@mt.com)

Pour plus d'informations  
[www.mt.com](http://www.mt.com)



METTLER TOLEDO

