

La recherche se modernise

Nous vous faisons part dans le dernier numéro d'*Agissons !* du lancement, par la firme Roche, de l'Institut de biologie humaine (IHB) avec pour objectif de développer les organoïdes, ces petits organes *in vitro* sur lesquels on peut étudier des processus sains ou pathologiques.

Or, cette firme est loin d'être seule dans la course. Tous les grands laboratoires et centres de recherche utilisent depuis des années et de plus en plus ces modèles réduits d'organes humains. Dans la dernière décennie, nombreuses sont les entreprises qui ont été créées dans le monde entier en vue de profiter du potentiel de ces technologies. Organoïdes et organes-sur-puce sont désormais regroupés sous le terme de "**systèmes microphysiologiques**".

Preuve que le mouvement s'accélère, la Société internationale des systèmes microphysiologiques a vu le jour et a organisé un premier congrès mondial à la Nouvelle Orléans en 2022. Le deuxième congrès mondial a eu lieu du 26 au 30 juin à Berlin.

Un congrès de taille

Preuve aussi que les volontés et les financements sont disponibles et que cette évolution ne sera pas un feu de paille, ce dernier congrès a eu tout d'un grand événement : plus de 160 conférenciers, 75 sponsors, plus de 3.000 auteurs de 45 pays, pour un total de 762 communications publiées sur Internet (1).

Peu de présentations ont été faites par des responsables de la réglementation. Pourtant, "*bien que limitées au début à la recherche fondamentale et clinique, ces technologies ont rapidement progressé vers les applications industrielles en découverte de médicaments et même vers la production de données à des fins de décisions réglementaires*". C'est bien ce dernier point qui permettra, dans un avenir qui semble se rapprocher, de mettre un terme aux archaïques et trompeurs essais sur des animaux.

Quelques applications

Impossible de faire un résumé de tous les sujets abordés au cours du congrès. Cela va des différents organoïdes développés (pancréas, intestins, cœurs capables de battre, etc.) aux techniques employées pour les maintenir en vie, ou encore, aux maladies étudiées sur ces systèmes (cancer, maladies neurologiques, etc.). Voyons seulement quelques exemples.

Pour les amateurs d'insolite, citons les recherches faites dans la station spatiale internationale pour étudier les effets de la micro-gravité sur l'inflammation, la perte musculaire, les problèmes immu-

nitaires et cardiaques, ou encore, le "*soldat-sur-puce*", soit un dispositif miniature de cœur, poumon et peau qui ont été exposés à des agents pathogènes chimiques ou biologiques.

Une application qui nous intéresse particulièrement est une puce contenant quatre organes à l'échelle d'un cent-millième du corps humain pour évaluer l'**absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME)** de médicaments. Ce dispositif modélise la barrière intestinale, le foie, le rein et le cerveau (ce dernier en tant que cible potentielle de la toxicité des substances testées). Il est important car il permet d'étudier le devenir d'une substance dans le corps, ce qui contre l'argument de nos adversaires qui prétendent que les essais sur des animaux seraient nécessaires car les cellules en culture ne permettraient pas d'étudier les réactions de l'organisme entier.

Ces recherches sont si avancées que des chercheurs de l'Université technique de Berlin ont donné une conférence sur les "organismoïdes", c'est-à-dire des dispositifs avec différents organoïdes qui s'auto-organiseraient *in vitro*. Pas encore mais ils y travaillent !

En vue de réglementer

Le Centre européen pour les méthodes alternatives (ECVAM) a répertorié 3.050 modèles sans animaux dont plus de 1.000 dans la catégorie des systèmes microphysiologiques. La recherche sur le cancer du sein détient la palme avec 823 modèles *in vitro*.

L'Agence européenne des médicaments y va de ses encouragements et évoque enfin "*le besoin d'une discussion sur [ces nouvelles approches] et la définition de critères d'acceptation réglementaire (par exemple, contexte d'utilisation, points mesurés, substances de référence)*". Ces critères étant bien établis pour les essais sur des animaux, c'est l'un des principaux freins à l'adoption des nouvelles méthodes. Non que celles-ci ne fournissent pas des résultats plus fiables mais les responsables de la réglementation ne disposent pas des repères nécessaires pour comparer les substances proposées par les fabricants aux substances de référence.

Conclusion

Pour conclure, reprenons les paroles de Thomas Hartung, un professeur de toxicologie que nos adhérents connaissent bien. "*Nous ne sommes pas des rats de 70 kg !*", c'est lui qui l'a dit. Bien sûr invité au congrès, il a rappelé que "*les cellules souches humaines ont finalement rendus disponibles tous les types cellulaires humains pour des modèles biologiques, l'optimisation de leur maturation et vieillissement reflétant de plus*

en plus tous les âges de la vie". Les systèmes microphysiologiques "surpassent de plus en plus les modèles animaux, évitant les différences entre espèces, la variabilité génétique restreinte, les limites statistiques, etc." Parole d'expert.

Epilogue

Le 28 juin, *Charlie Hebdo* publiait un article de deux pages sur les organoïdes. L'article d'Antonio Fischetti explique brillamment aux non-scientifiques ce que sont les organoïdes, comment on les produit et à quoi ils servent. Au cours d'un reportage à l'IHB à Bâle, en Suisse, plusieurs chercheurs ont expliqué au journaliste pour quelles applications concrètes ils utilisaient des organoïdes. Une remarque revient comme un leitmotiv : *"Je ne pourrais pas faire ça avec des souris car leurs cellules (...) ne sont pas les mêmes que celles des humains"*. Une interview d'André Ménache, conseiller scientifique d'Antidote Europe, est présentée en encadré.

(1) https://proceedings.altex.org/data/2023-01/altex_MPS2.pdf

Cosmétiques sans cruauté

Cela fait plusieurs mois que nous vous parlons de l'**initiative citoyenne européenne (ICE)** "Pour des cosmétiques sans cruauté". Après "Stop Vivisection", celle dont nous avons été co-organisateurs, c'est, sur seulement neuf ICE à avoir abouti, la deuxième demande des citoyens européens de supprimer l'expérimentation animale. Hélas, le parcours de cette nouvelle ICE se termine sans progrès notable.

Le 25 mai, comme vous avez pu le lire dans le précédent *Agissons !*, l'ICE était présentée au Parlement européen, lors d'une audition plus équitable que pour "Stop Vivisection". Le 10 juillet, des eurodéputés en discutaient en séance plénière du Parlement à Strasbourg mais cette nouvelle étape n'a donné lieu à aucune avancée.

Couperet final

Enfin, le 25 juillet, la Commission européenne (CE) communiquait sa réponse. Pour mémoire, les organisateurs de l'ICE avaient invité la CE à : garantir et renforcer l'interdiction de l'expérimentation animale pour les cosmétiques (des ingrédients de ceux-ci peuvent être testés sur des animaux s'ils tombent sous le coup du règlement REACH, relatif aux substances chimiques) ; réformer la réglementation de l'Union européenne (UE) relative aux produits chimiques (ne pas ajouter de nouvelles exigences d'essais sur des animaux) ; et moderniser la science dans l'UE (s'engager en faveur d'une proposition législative établissant une feuille de route pour l'élimination progressive de toutes les expérimen-

tations animales dans l'UE avant la fin de la législation actuelle.

De façon décevante, la CE répond que les réglementations en vigueur sont suffisantes. Elle propose de travailler à l'élaboration d'une feuille de route pour de futures actions en vue de réduire les essais sur des animaux mais sans objectif de date (ne s'imposant ainsi aucune contrainte) et tout en continuant à affirmer que le recours à des modèles animaux demeure inévitable.

Depuis la fin de "Stop Vivisection" en 2015, nous ne constatons pas de progrès dans la position de la CE. Ceci est grave parce que les défauts du "modèle animal", notamment pour les essais de médicaments et autres substances chimiques (y compris les ingrédients de cosmétiques) sont prouvés ; les autorités continuent donc à se référer à des résultats d'expériences qui ne sont pas pertinents pour l'être humain. Un mois plus tôt à Berlin, le congrès mondial sur les systèmes microphysiologiques mettait en lumière les avantages des nouvelles technologies. Oui, la science pourrait (et devrait !) se passer des essais sur des animaux !

Bravo malgré tout

Connaissant par expérience tout le travail que suppose l'organisation et le suivi d'une ICE, nous félicitons les organisateurs de l'ICE "Pour des cosmétiques sans cruauté" et nous sommes certains que ces efforts n'auront pas été vains. En effet, de plus en plus de personnes sont informées de ce problème et les autorités sont mises face à leur responsabilité.

Nous écrivons à CRUK

Cancer Research UK (CRUK) est comme la Ligue contre le cancer en France mais avec bien plus de moyens. Ce genre d'association a donc une influence non négligeable sur la façon dont se fait la recherche sur le cancer, pour laquelle sont sacrifiés chaque année dans le monde des millions d'animaux. Le texte intégral de notre lettre ouverte à CRUK est sur notre site (lien sur la page d'accueil). Nous en reproduisons ci-dessous quelques extraits.

"Je prends contact avec vous afin d'examiner ce qui a eu lieu dans la dernière décennie concernant notre compréhension du cancer et le rôle de CRUK.

Deux des questions les plus cruciales sont :

1. La responsabilité sociale d'entreprise de CRUK quant à mieux informer et former le public dans le domaine de la prévention.

En 2012-2013, CRUK a investi en information et formation moins de 5 % de son revenu total dis-



ponible. Dix ans plus tard, en 2021-2022, encore moins a été investi en information et formation.

Votre document daté du 21 juillet 2022 ne mentionne pas le changement de paradigme qui signale le cancer comme étant plus une maladie métabolique et moins une maladie génétique, alors que ce nouveau paradigme change la donne en termes de résultats thérapeutiques et de prévention pour la plupart des cancers.

Comment est-il possible que la plus grande association de bienfaisance au monde dans le domaine du cancer ignore ce travail novateur ? Je fais ici allusion aux publications du Professeur Thomas Seyfried démontrant les effets bénéfiques du jeûne intermittent sous contrôle médical en conjonction avec le régime cétoène, avec ou sans chimiothérapie, même chez des patients de cancer de stade 4. D'autres chercheurs ont fourni des preuves cliniques des bénéfices du jeûne hydrique sous contrôle médical dans le cancer de stade avancé.

2. L'utilisation massive et inutile de modèles animaux dans la recherche financée par CRUK.

CRUK affirme sur son site Internet que la "recherche sur des animaux est essentielle pour vaincre le cancer" mais ne signale aucune publication revue par les pairs à l'appui de cette affirmation.

Tout aussi décevant est le fait que CRUK continue à fournir un financement important à la recherche basée sur l'expérimentation animale, en dépit de notre compréhension actuelle de la biologie de l'évolution et des systèmes complexes. Comment est-il possible que les chercheurs bénéficiant du financement de CRUK ignorent le fait que la souris et l'être humain sont séparés par 90 millions d'années d'évolution et ont développé des façons très différentes de lutter contre le cancer ? Comment est-il possible que les chercheurs bénéficiant du financement de CRUK ne comprennent pas qu'un système évolué complexe (la souris) ne peut pas prédire l'effet d'une perturbation (par exemple, substance chimique ou médicament) sur un système évolué complexe différent (être humain) ?

Il serait très apprécié que vous puissiez fournir des réponses claires et argumentées à ces questions fondamentales."

Greffe de rein de porc

L'idée de greffer des organes d'animaux sur des patients humains n'est pas nouvelle. Ces "xéno-greffes" comportent des risques et présentent des obstacles qui, pour l'heure, n'ont pas été surmontés. Cela ne décourage pas les chercheurs qui s'y consacrent, pensant ainsi pallier la pénurie

d'organes humains disponibles pour les transplantations. Bien entendu, de nombreuses expériences de transplantations d'organes d'animaux sur des animaux d'espèces différentes ont été faites au préalable sans pour autant garantir que la procédure réussirait sur l'être humain.

Le choix de l'animal donneur s'est finalement porté sur le porc, dont la taille est comparable à celle de l'être humain et qui, contrairement aux singes dont on dispose en quantité limitée, est massivement élevé pour la consommation de viande. Mais notre système immunitaire rejette ces organes en quelques minutes en raison de la présence d'un sucre nommé alpha-Gal sur les cellules porcines. C'est donc sur des **porcs génétiquement modifiés** (ce qui remet à l'ordre du jour le problème de la quantité disponible) que sont prélevés les organes que l'on transpose sur des êtres humains. Plusieurs expériences ont eu lieu ces dernières années. L'une des plus spectaculaires a été la greffe d'un cœur de porc sur un patient qui a survécu deux mois début 2022. Les experts s'interrogent sur le rôle qu'aurait pu jouer un virus de porc, le cytomégalovirus, apparemment présent sur l'organe greffé. Ce virus a-t-il pu provoquer la défaillance du cœur ? Les protocoles de détection de virus sur les animaux donneurs sont à améliorer mais quelle garantie aurons-nous jamais qu'un virus inconnu ne reste pas dans l'organe ?

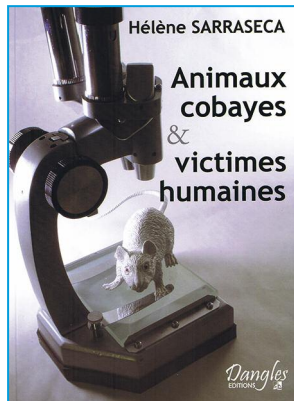
La dernière expérience en date, annoncée durant cet été, a consisté à greffer un rein de porc sur un homme en état de mort cérébrale. Ce n'est pas une première sinon pour la durée pendant laquelle le corps du receveur a été artificiellement maintenu en vie, soit trente-deux jours.

Antidote Europe réagit

Le 18 août, à la suite d'un article publié sur le site du quotidien *Le Monde*, Antidote Europe ajoutait un commentaire que vous trouverez sur notre site et dont voici un extrait : "Les inquiétudes concernant la zoonose due aux greffes ont été exprimées il y a plus de vingt ans. Depuis lors, il ne semble pas y avoir de faits concrets ni même d'appel à la recherche sur l'infection zoonotique liés à ce genre de transplantation. Il incombe aux autorités de sécurité sanitaire de mener un dialogue public sur la gestion du risque de nouvelles maladies zoonotiques [liées aux xéno-greffes]."

Le 23 août, André Ménache publiait sur son blog hébergé par Mediapart une tribune intitulée : "Quand la recherche médicale évince la prévention". Il déplore que la prévention soit devenue le parent pau-





Et si vous (vous) offriez un livre ?

Quelques exemplaires de celui-ci (18 euros) sont encore disponibles.

Bon de commande sur notre [site](#) ou sur papier libre.

Ne jetez pas Agissons !
Partagez : vous
connaissiez sûrement
quelqu'un qui voudrait
le lire !

vre des politiques de santé publique et qu'elle soit aussi peu prise en compte dans les choix de financement par les associations de bienfaisance. Il prend comme exemples le cancer et les transplantation d'organes. "C'est surtout une mauvaise hygiène de vie qu'il faudrait blâmer", écrit-il.

"Celle-ci prédispose tant aux cancers qu'aux insuffisances terminales d'organes tels le cœur, le foie ou les reins." Pourtant, c'est la recherche de traitements qui accapare la plus grosse partie des fonds disponibles. Qui plus est, avec l'impasse que représente l'expérimentation sur des animaux, notamment génétiquement modifiés.

Pénurie de singes

La filière traverse la plus grave crise de son histoire. **Deux rapports** publiés au printemps dernier, l'un par les autorités étasuniennes, l'autre par les autorités européennes, font état de la difficulté croissante d'obtenir des singes (1). La raréfaction va de pair avec l'augmentation du prix, pouvant atteindre jusqu'à 24.000 dollars par animal !

Les effets se font déjà sentir : moins d'animaux utilisés, utilisation d'animaux moins adaptés (plus gros ou plus jeunes que la norme, par exemple), abandon de certaines études. Certes, la recherche académique et pharmaceutique utilise encore près de 80.000 singes par an aux États-Unis et en Europe. Ce chiffre pourrait baisser dans les prochaines années car les importations diminuent et les élevages sur place ne pourront pas augmenter leur capacité rapidement.

Trois années tumultueuses

Alors que les États-Unis importaient 60 % de leurs singes de Chine, cette dernière n'est plus vendeuse depuis le début de la crise covid. À cela s'est ajoutée une demande accrue pour les essais de vaccins, le fait qu'Air France ait cessé de transporter des singes pour les laboratoires et encore le fait que le Cambodge, qui avait été capable de fournir jusqu'à 29.000 macaques en 2020, ait été frappé par un vaste scandale après la découverte que plus de 2.000 de ces singes auraient été capturés dans la nature et faussement étiquetés comme provenant d'élevages.

Alors que les États-Unis pourraient importer des singes capturés dans leur milieu naturel pour initier ou agrandir des élevages sur leur territoire, cette option est interdite par les lois européennes. Le rapport étasunien préconise l'extension des programmes d'élevage, la coordination entre les

différents fournisseurs de singes, et aussi... "investir dans les modèles sans animaux tels que la technologie des organes-sur-puce" !

Concernant ce dernier point, nous sommes d'accord. Le moment ne pourrait pas être plus opportun !

(1) <https://www.science.org/content/article/supply-monkeys-research-crisis-point-u-s-government-report-concludes>

Nous abordons aussi

Antidote Europe s'est aussi exprimée sur les sujets ci-dessous, par le biais de commentaires publiés sur le site du *Monde*. Vous en trouverez tous les détails et les liens sur notre site.

- Le 30 mai, sur les **règles éthiques et juridiques de la recherche sur l'être humain**, en particulier les essais cliniques. Notons que : "La réglementation encadrant les essais cliniques date de 1946. La science a évolué de 75 ans mais la réglementation reste figée. L'utilisation des organes sur puces a déjà démontré sa capacité à révéler des effets secondaires graves chez l'homme non détectés par les essais sur des animaux".

- Le 1er juin, sur la **toxicité des pesticides pour le cerveau**. Or, "on peut démontrer que n'importe quelle substance est toxique pour l'organisme - ou pas toxique - en choisissant la bonne espèce ou la bonne lignée animale."

- Le 15 juin, sur la **toxicité des fongicides utilisés en agriculture**. Enfonçons le clou : "Le problème récurrent est celui des essais sur les animaux pour prédire les effets toxiques des produits chimiques sur notre santé."

- Le 4 juillet, sur l'**augmentation de l'incidence du cancer**. Il ne faudrait pas négliger des pistes : "Bien que le métabolisme des tumeurs reçoive de plus en plus d'attention, le cancer est généralement considéré comme une maladie génétique. Ce point de vue fait actuellement l'objet d'une sérieuse réévaluation. Citons les travaux du professeur Thomas Seyfried (...) La cellule tumorale compense ses déficits respiratoires par la fermentation. Cette découverte ouvre de nouvelles pistes pour traiter les cancers."

La situation n'a jamais été aussi favorable pour que les méthodes modernes supplantent enfin les expériences sur des animaux. Aidez-nous à le faire savoir !

**ANTIDOTE
EUROPE**

5 rue Perrée
75003 - Paris

07 81 59 71 76

info@antidote-europe.eu

Directrice de la publication
Estelle Boucly

ISSN : 2609-3162

Pour une science moderne et responsable

antidote-europe.eu

