

Colloque ARET 2025

**Etudes et impacts des cancérogènes dans une
perspective « One Health »**

**VERS L'IMPLÉMENTATION DE MÉTHODES ET
TECHNOLOGIES INNOVANTES POUR
L'ÉVALUATION DES RISQUES DANS UNE
PERSPECTIVE « ONE HEALTH »**

Dr Lilas Courtot Responsable scientifique



28 & 29 janvier 2025

Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort



COMITÉ SCIENTIFIQUE PRO ANIMA

UNE ONG PIONNIÈRE ET UNIQUE EN FRANCE



Objectifs et missions



- **Interpeller et encourager les pouvoirs publics et les acteurs de la recherche et de la santé** afin de lever les obstacles à la reconnaissance et acceptation sur le plan réglementaire des nouvelles méthodes innovantes ;
- **Ouvrir un dialogue et sensibiliser** : ateliers, panels de discussion, groupes de travail, **publication de Sciences, Enjeux, Santé** ;
- **Coordonner un réseau d'experts** dédié aux NAMs ;
- **Financer des recherches de 1er plan** via le Prix Descroix-Vernier EthicScience, le seul prix français exclusivement dédié aux NAMs et l'un des prix européens les mieux dotés.

Le comité œuvre comme un Hub scientifique unique, pour la promotion d'une démarche de santé globale, axé sur des tests toxicologiques et une recherche biomédicale plus fiables et performants.

PARC

ÉTAT DES LIEUX

CANCERS ET ENJEUX DE SANTÉ



Plus de **20 000 substances enregistrées** dans la base de données REACH de l'ECHA, **seules 19 % disposent d'ensembles de données sur tous les domaines de préoccupation en matière de santé.**



Le cancer est l'une des principales causes de décès dans les pays occidentaux, avec une incidence croissante, très souvent reliée à des facteurs environnementaux (pesticides, perturbateurs endocriniens, etc)



La méthodologie actuelle d'évaluation du risque de cancérogénicité **se concentre principalement sur l'identification des génotoxiques au détriment des non-génotoxiques**

ÉTAT DES LIEUX

BESOIN DE CHANGEMENT DE PARADIGME



Tests de cancérogénicité chez les rongeurs (OCDE 2018a, b)

Les données issues de ces tests sont de plus en plus remises en question en raison de :

- **La faible pertinence des résultats pour l'homme (pas de mécanisme d'action)**
- **Problème de reproductibilité et variabilité inter-espèces**
- **La lourdeur (100aines de rongeurs) et durée de mise en œuvre (>2 ans)**
- **Coûts élevés (~1 million d'euros)**
- **L'éthique (application des 3R et pression sociétale)**



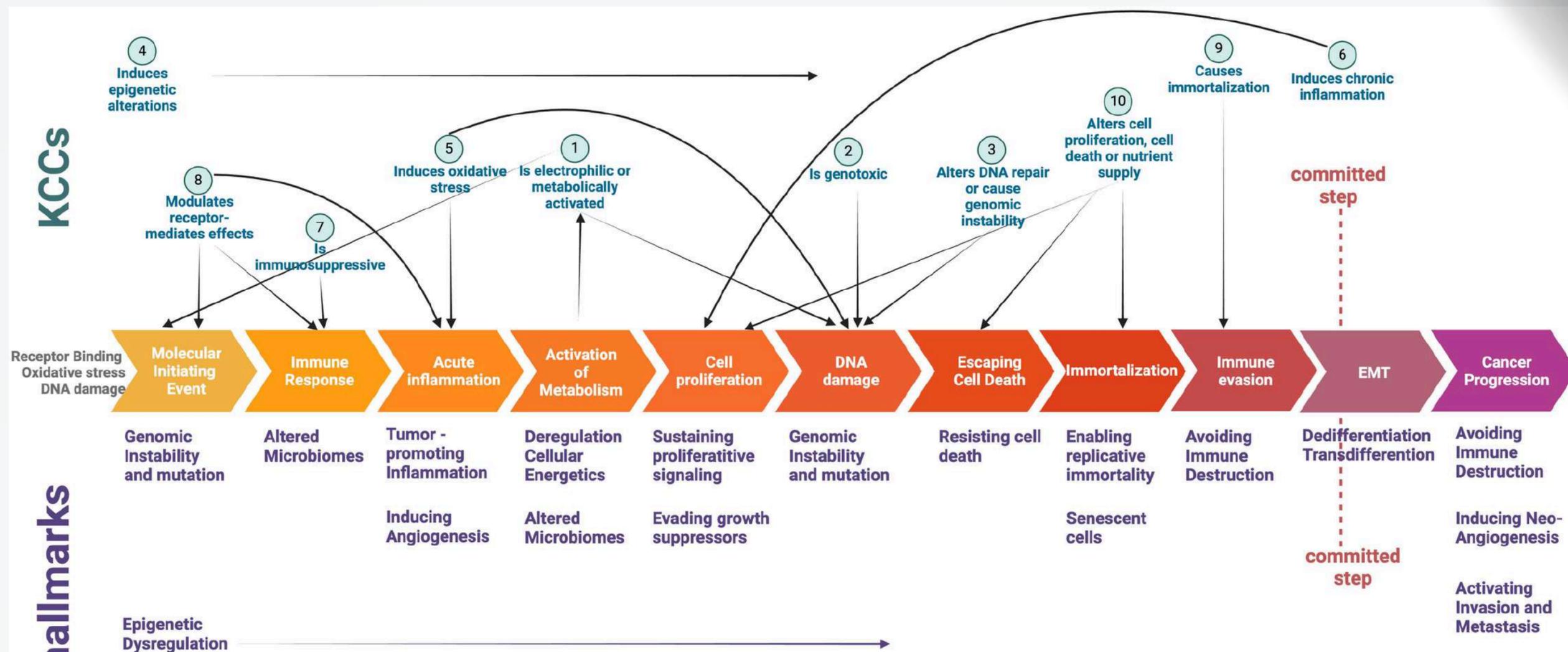
Bien que présentant des avantages en terme de coût et de rapidité, l'***in vitro* standard (2D)** est aussi très peu représentatif de la physiologie humaine.

**Choix binaire qui déclare une substance cancérogène ou non
--> évaluation non satisfaisante**

PISTES ET APPROCHES

CANCER HALLMARKS & MÉCANISME D'ACTION

Identifier les mécanismes d'action (AOPs) et les biomarqueurs



KCCs = Key Characteristics of Carcinogens

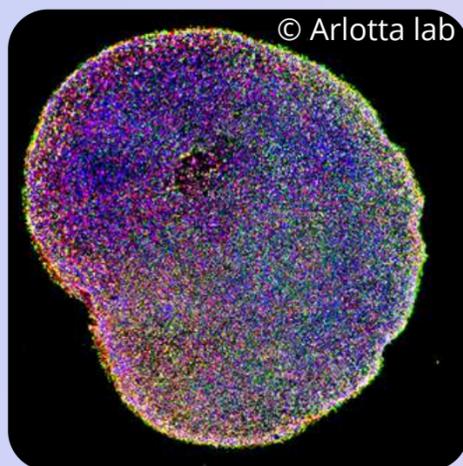
Source : Senga et al., Front. Oncol. (2024)

MÉTHODES ET TECHNOLOGIES INNOVANTES

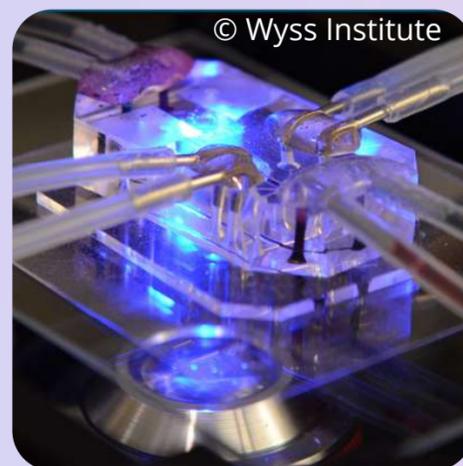
LES APPROCHES NON ANIMALES (NAMS)

In vitro / ex vivo

3D Organoïdes



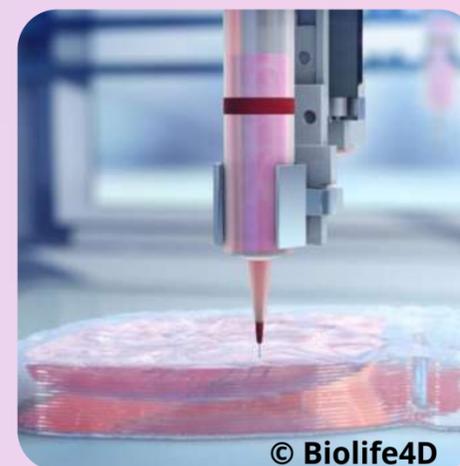
Organes-sur-puce



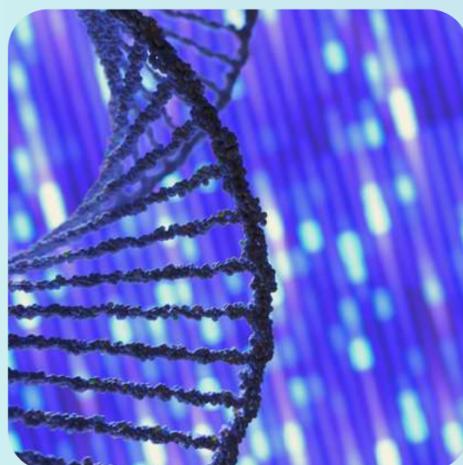
Tissus ex vivo



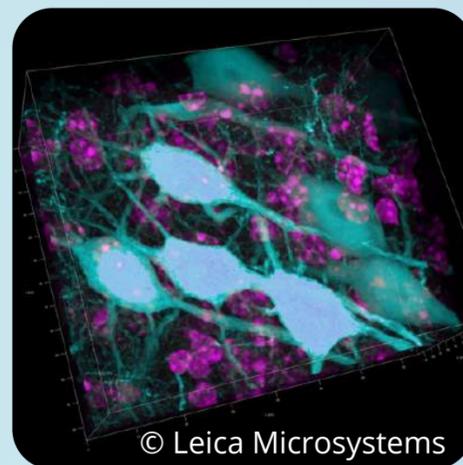
Bio-impression 3D



Big data (séquençage)



Imagerie de pointe



IA, machine learning



Jumeaux numériques



in silico

APPROCHES IN SILICO : IA ET MODÉLISATION



Intelligence artificielle, machine learning, big data

Pour répondre à la quantité toujours croissante des données et des substances à évaluer

- **QSAR toolbox (OCDE)** : prédire l'activité d'un composé à partir de sa structure chimique
- **RASAR** : ne se limite pas à un risque spécifique
- **Pre-screening**
- **Analyses haut-débit**
- **Intégration de larges jeux de données (omics, mécanistiques, épidémio,...)**

	Précision	Sensibilité
Animal test	81%	69%
RASAR	87%	89%

Source : Luechtefeld et al., Tox. Sciences (2018)



Qualité des données, définition des endpoints et guidelines, formation



Organoïdes et OoC, bio-impression 3D /4D

Mécanismes d'actions dans un contexte complexe et physiologique, pour fournir de nouvelles données aux modèles *in silico*

- **Explosion des publications** sur les organoïdes et OoC.
- **Reproduisent la fonctionnalité et la physiologie** des organes et tissus à l'échelle microscopique.
- Permettent **certaines mesures quantitatives et qualitatives inaccessibles *in vivo***.
- Offrent des approches de précision **toujours plus individualisées**.
- Les OoC pour **identifier les mécanismes d'action** (key events) et les **biomarqueurs** (early events).



Standardiser, harmoniser, adapter au screening “high-throughput”, former

Physiologie et métabolisme humain

Complémentaire et combinatoire avec
l'in silico

ACTEURS & DEFIS TRANSVERSAUX

Multidisciplinarité, collaboration, communication

SCIENTIFIQUES

- Approches systémiques et adaptées au contexte
- Harmonisation et standardisation des NAMs
- Qualité, pertinence et robustesse des données
- Transparence et partage des données

REGLEMENTAIRES

- Formations aux nouvelles méthodes
- Nouveaux standards et critères d'évaluation flexibles et modulables
- Acceptation, validation et intégration des NAMs

INSTITUTIONS

- Harmonisation globale des méthodes et données
- Soutiens et levier financiers
- Education, formation
- Transparence et communication auprès de la société civile



MERCI POUR VOTRE ATTENTION



lilas@proanima.fr



Paris | Strasbourg



www.proanima.fr



“Les informations basées sur les NAMs pourraient potentiellement unir les différentes branches de la toxicologie en raison de leur pertinence pour la protection de la santé humaine, de la faune et des écosystèmes, contribuant ainsi à la sécurité publique, à la résilience écologique et à la durabilité.”

**John Colbourne, coordinateur
de PrecisionTox**