



Optimiser la ressource animale en recherche préclinique

Illustration par un modèle multisite chez le miniporc

Pr François Ferré

Chirurgien oral — Université Paris Cité

Académie nationale de chirurgie dentaire — Séance des nouveaux membres — 15 octobre 2026



Réduire le recours à l'animal



10,8 millions

d'animaux utilisés à des fins scientifiques dans l'Union européenne en 2020

20 à 24 millions

d'animaux utilisés chaque année aux États-Unis

La règle des 3R et le recours aux modèles alternatifs

R Remplacer

Substituer à l'animal des méthodes alternatives dès que les modèles in vivo sont assez caractérisés pour prédire la réponse biologique.

R Réduire

Limiter le nombre d'animaux au minimum compatible avec la fiabilité des résultats et les objectifs de l'étude.

R Raffiner

Améliorer l'hébergement, les soins et les procédures pour limiter douleur, angoisse et souffrance.

Trois objectifs pour la recherche préclinique

- 1 Optimiser la ressource animale lorsqu'aucun modèle in vitro ne donne de résultats équivalents.
- 2 Mieux caractériser les modèles in vivo existants pour construire des modèles in vitro et in silico.
- 3 Développer de nouveaux modèles alternatifs pour réduire durablement la dépendance à l'animal.

ARRIVE 2.0 (Percie du Sert et al., PLoS Biol 2020).

L'expérimentation animale, socle du progrès médical

44 / 46

prix Nobel de physiologie ou médecine
décernés de 1980 à 2025 reposent sur des
modèles animaux

Des innovations nées sur le gros animal

1

TAVI

Valve aortique percutanée mise au point par A. Cribier, testée sur 60 moutons avant la première implantation humaine.



2

Scanner

Premiers tomodensitomètres cérébraux de G. Hounsfield, mis au point sur des cerveaux de bovins.



Le modèle multisite sur le gros animal : réduire / raffiner

Un même animal,
plusieurs sites,
plusieurs questions
scientifiques.

Approche pluridisciplinaire

Suivi à court, moyen ou long terme

Plusieurs strates d'analyses sur un même tissu

Maîtrise de la douleur par analgésie multimodale

Atouts et limites du modèle porcin

Atouts

- Histologie et physiologie de nombreux tissus très proches de l'humain
- Cinétique de cicatrisation et de remodelage osseux comparable
- Taille compatible avec des défauts critiques et l'instrumentation chirurgicale clinique
- Miniporc : gabarit stable à l'âge adulte (Aachen, 55 à 60 kg)

Limites

- Outils biologiques bien moins nombreux que chez la souris : anticorps, sondes et amorces de PCR, lignées transgéniques
- Coût, hébergement et plateau technique chirurgical lourds
- Suivis longs, effectifs nécessairement réduits

XÉNOGREFFE

Cœur de porc génétiquement modifié

Janvier 2022, Baltimore : première greffe d'un cœur de porc portant 10 modifications génétiques ; survie de deux mois.

Septembre 2023 : seconde greffe cardiaque.



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation

Bartley P. Griffith, M.D., Corbin E. Goerlich, M.D., Ph.D.,

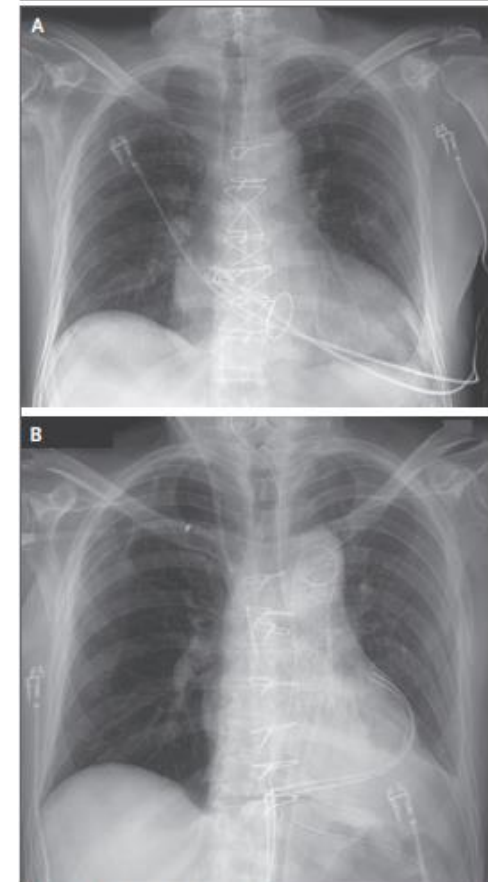


Figure 1. Chest Radiography.

Panel A is a chest radiograph obtained before transplantation, showing cardiomegaly. Panel B is a chest radiograph obtained after transplantation, showing the xenograft in situ.

Modèle porcin multisite

Axe 1 · Cicatrisation peau/muqueuse

- Cinétique et qualité de la cicatrisation comparée
- Mise au point d'un modèle de fibrose cutanée
- Quel mode d'administration des cellules ?

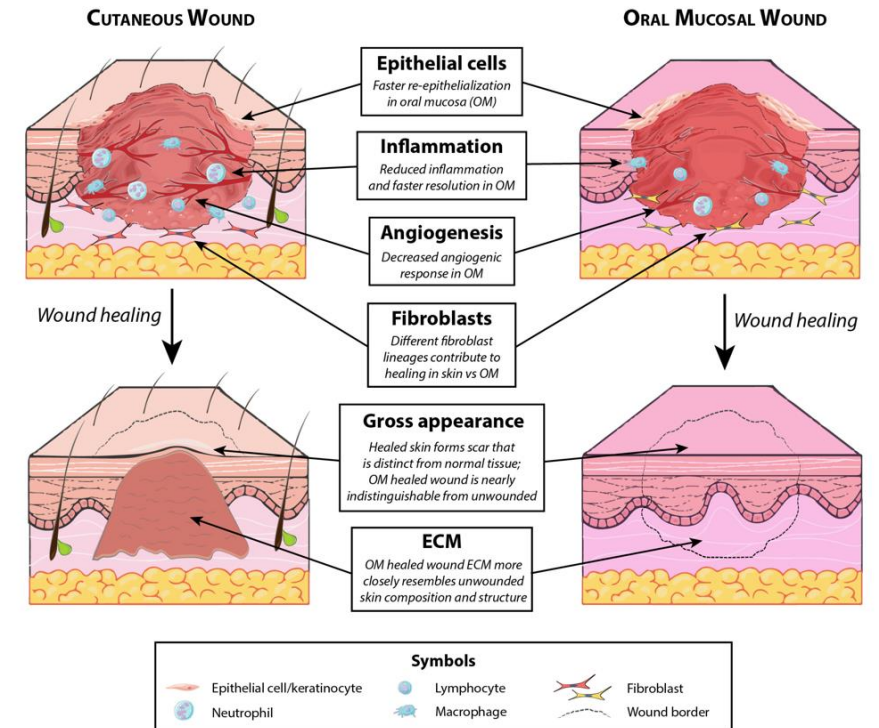
Axe2 · Régénération osseuse

- Déficit mandibulaire critique, rôle du périoste dans la cicatrisation
- Régénération osseuse guidée cellularisée
- Comparaison entre cellules de moelle osseuse iliaque et cellules périostées mandibulaires

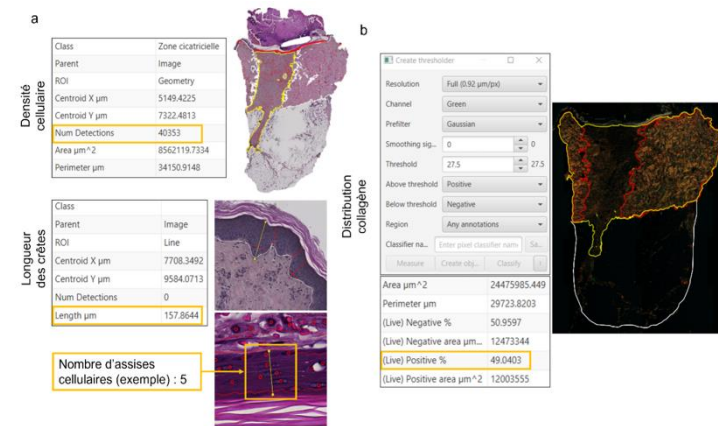
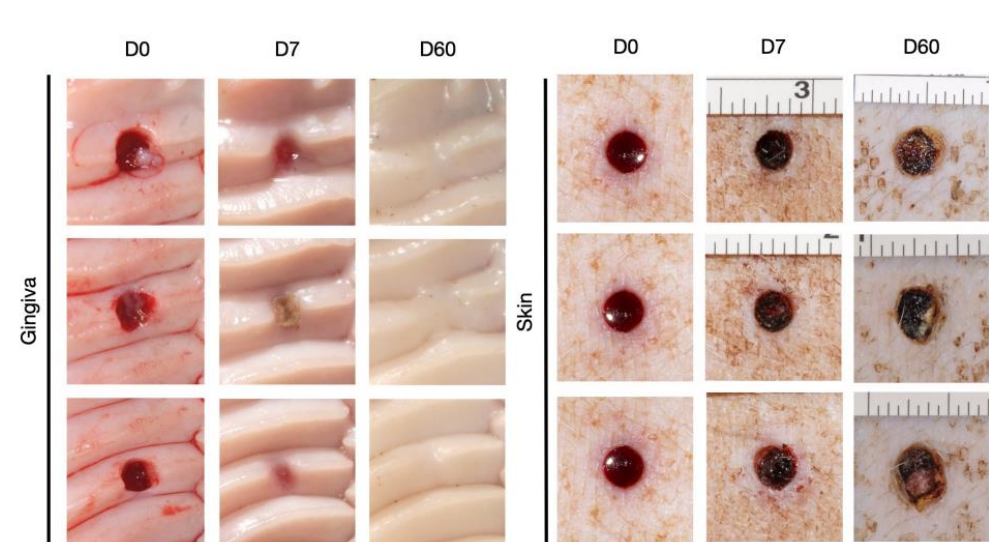
Deux questions scientifiques, un même animal

Cicatrisation gingivale et cutanée

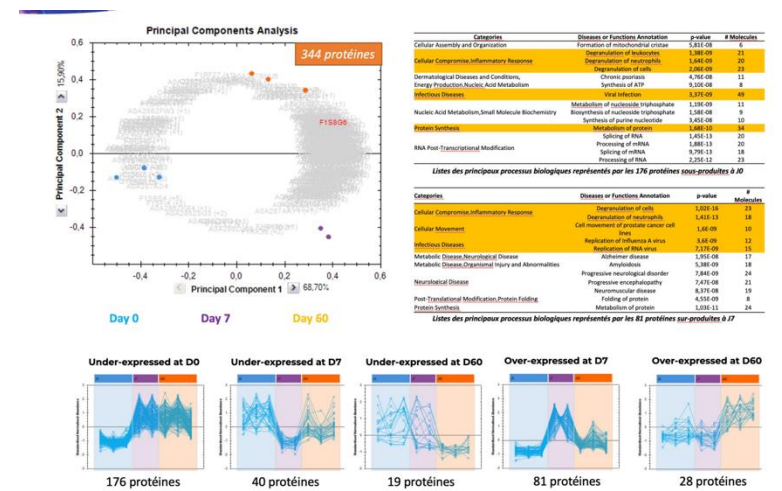
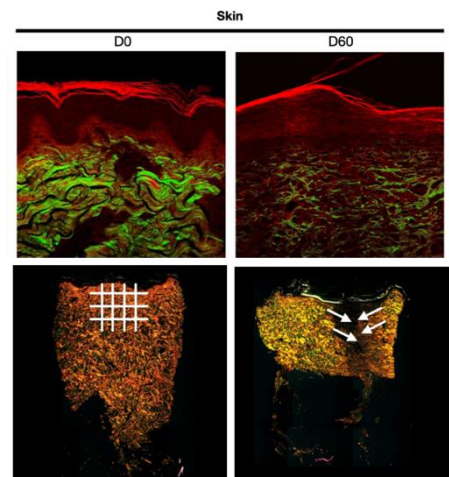
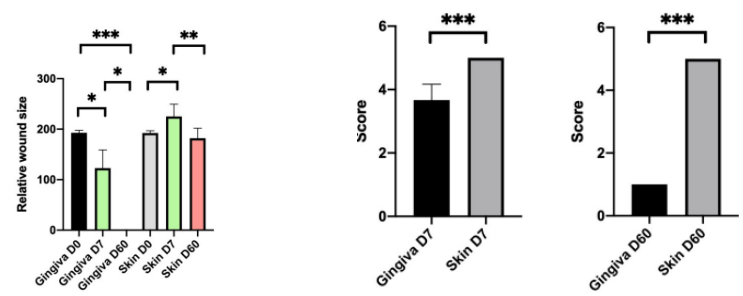
Chez l'homme



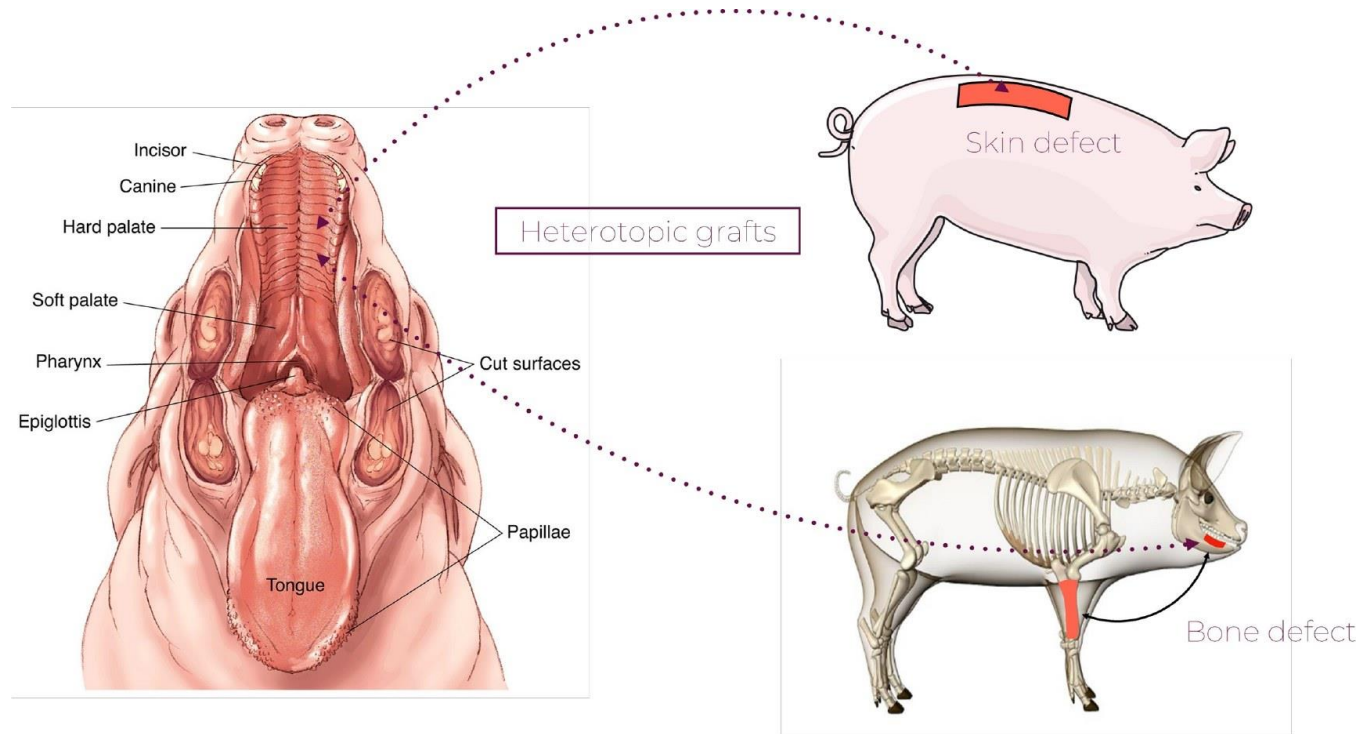
Modèle de cicatrisation peau/gencive



Analyses sur plusieurs strates d'un même échantillon



Croiser les environnements : greffes hétérotopiques



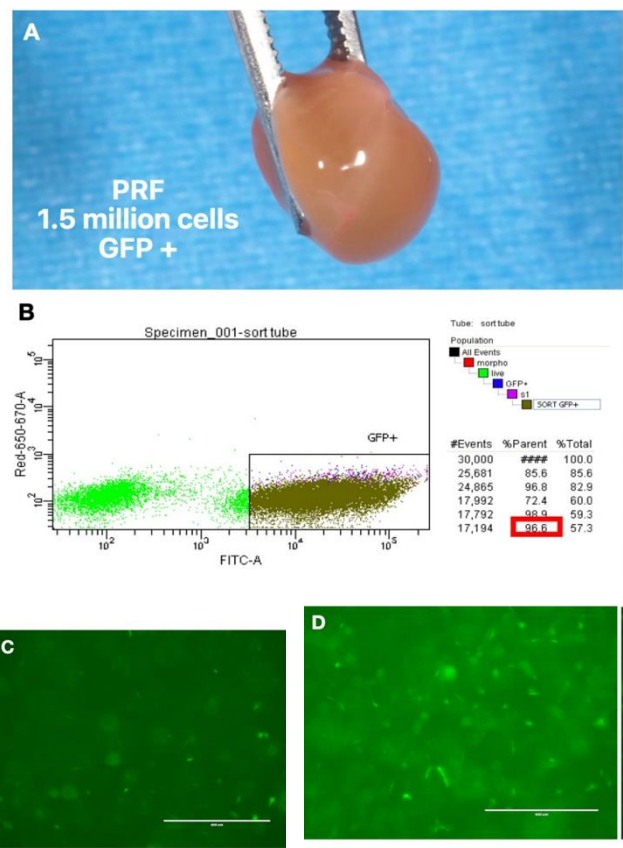
Objectifs

- Transposer des cellules dans un site d'origine embryologique différente
- Cellules dérivées de la gencive, greffées sur un défaut cutané dorsal
- Cellules souches osseuses issues de l'os appendiculaire ou mandibulaire, utilisées pour des ROG cellularisées

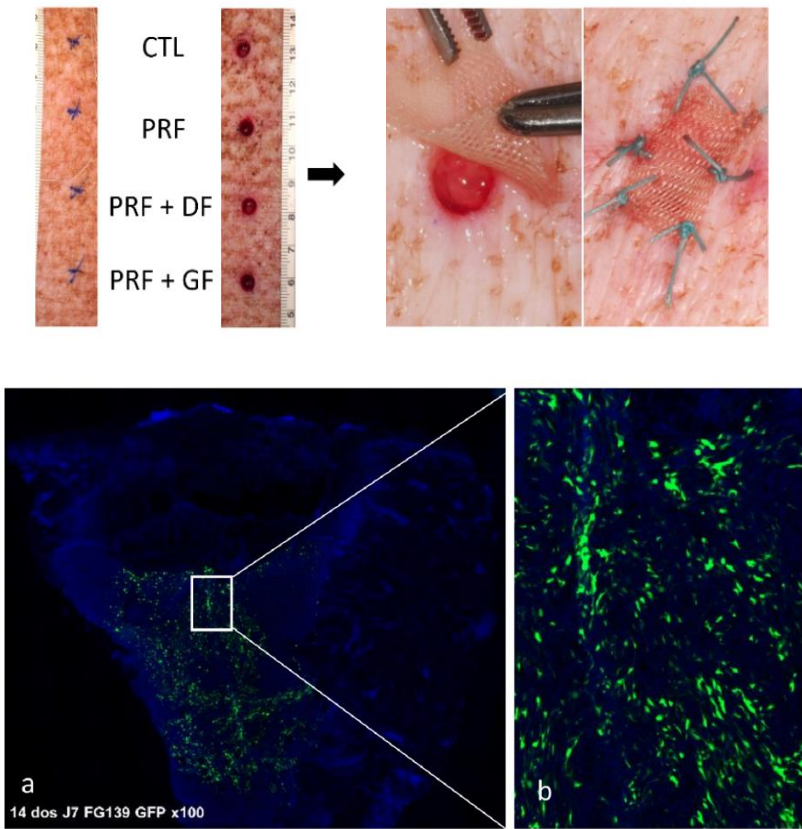
*Que deviennent les cellules greffées?
Quel est le meilleur mode de transfert?*

Thérapie cellulaire : mode d'administration des cellules

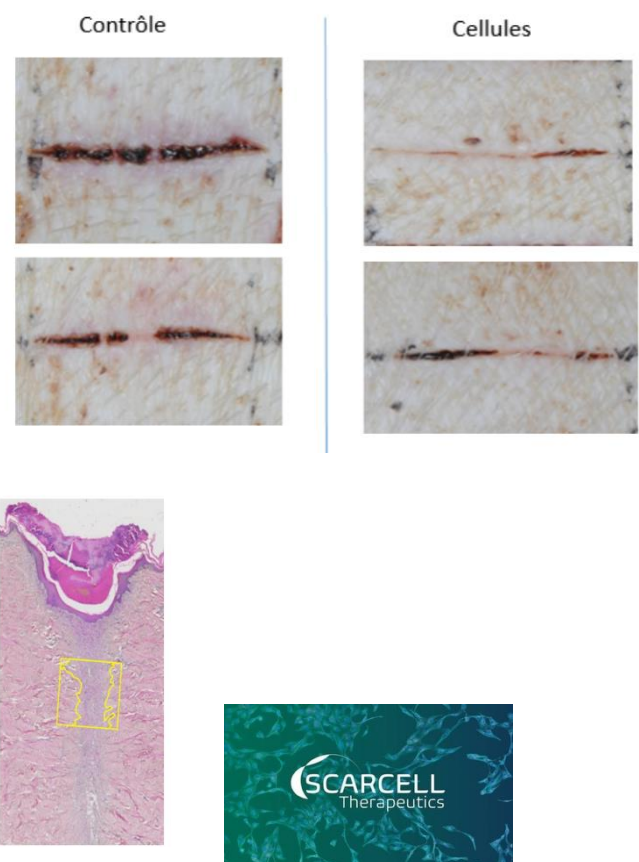
Cellules GFP+ incluses dans un PRF



Modes d'administration et suivi des cellules



Cicatrisation : contrôle vs cellules



Régénération osseuse guidée cellularisée



Essai clinique européen de phase 3

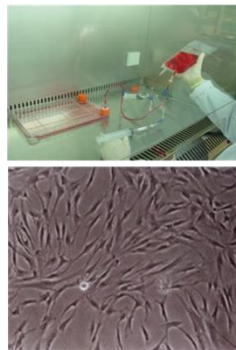
Cellules souches mésenchymateuses autologues issues de la moelle osseuse de la crête iliaque, associées à un substitut osseux, pour la régénération osseuse guidée cellularisée.

Bone marrow aspiration



Transport

MSC culture for 3 weeks



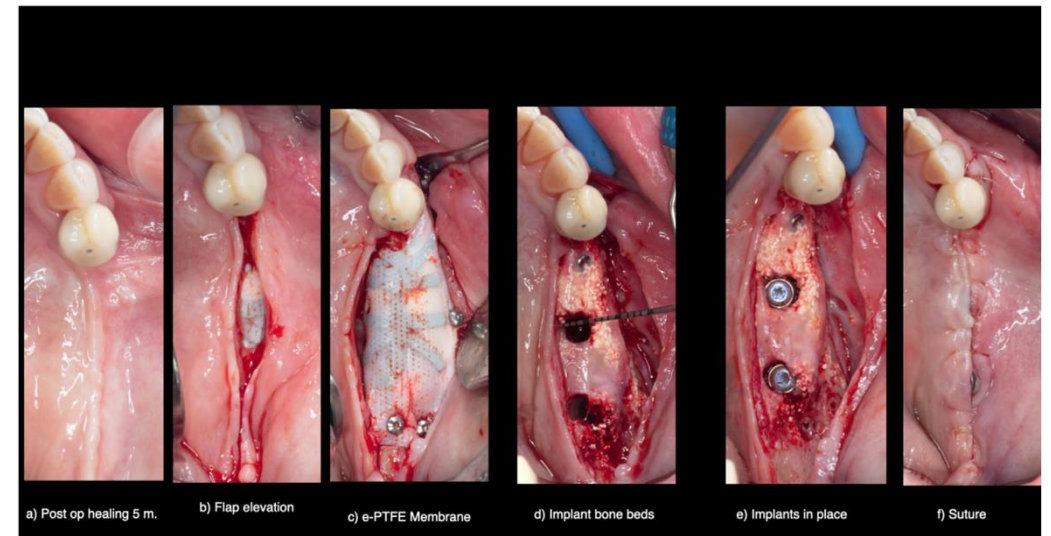
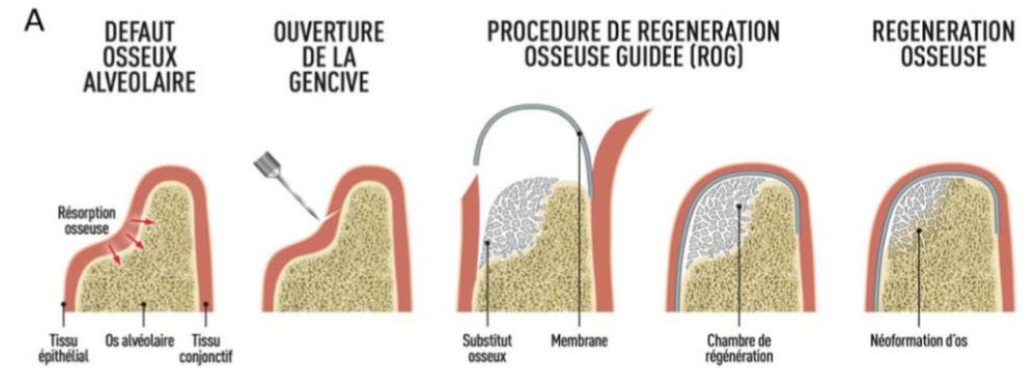
DRK, Ulm, Germany

Transport



Prof. Sølve Hellem, Dr Cecilie Gjerde
Univ Bergen, Norway

Gjerde et al. Stem Cell Res Ther, 2018

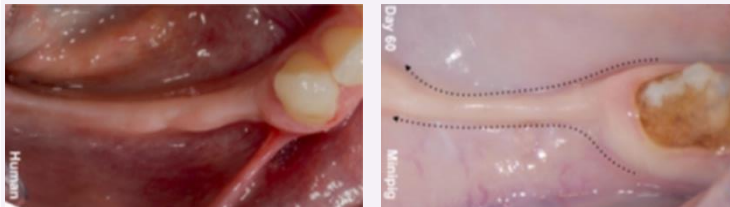
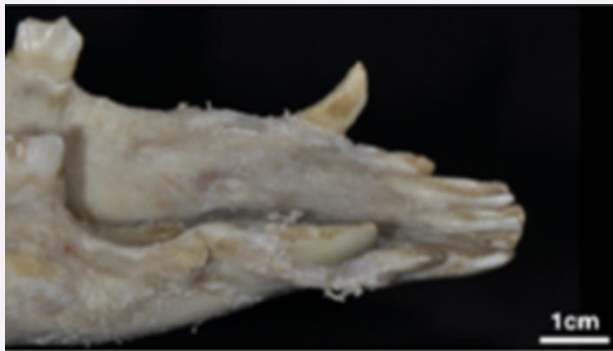


Sanz M. et al., Clin Oral Implants Res, 2025

Régénération osseuse guidée cellularisée

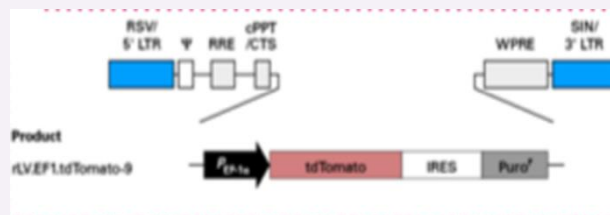
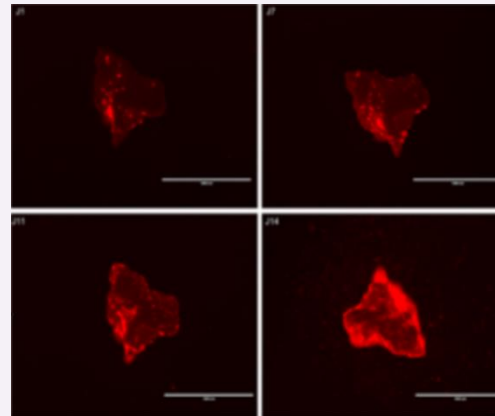
1 Mise au point du modèle de défaut osseux

Défaut mandibulaire critique chez le miniporc (Duong et al., 2023)



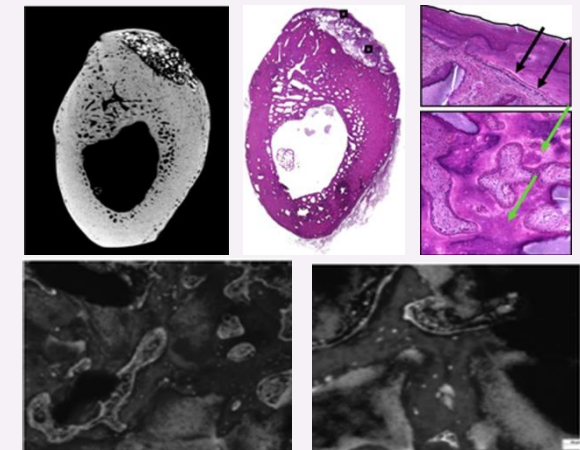
2 Mise en place du suivi des cellules

Marquage lentiviral tdTomato et comparaison des sources cellulaires



3 Régénération osseuse cellularisée

Macroscopie, microCT, histologie et immunofluorescence



Un même animal, plusieurs questions scientifiques

10

miniporcs au total

Réduction

- Deux équipes chirurgicales, deux questions, un même animal
- Interventions et prélèvements regroupés
- Gravité cumulée évaluée prospectivement

6 à 12

mois de suivi

Raffinement

- Fentanyl transdermique 50 µg/h pendant 9 jours, articaïne locale
- Alimentation molle 10 jours, suivi vétérinaire quotidien
- Score clinique dérivé de la Piglet Grimace Scale ; arrêt jamais atteint

Mises au point réalisées sur un même modèle

- Modèle de cicatrisation cutanée et gingivale
- Différents modes d'administration des cellules
- Défaut osseux mandibulaire de taille critique et son évaluation (microCT, histologie)
- Suivi des cellules implantées par marquage fluorescent
- Régénération osseuse guidée cellularisée

Bibliographie

1. Russell WMS, Burch RL. *The principles of humane experimental technique*. Londres : Methuen ; 1959.
2. Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. JO UE L 276 du 20 octobre 2010.
3. Décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
4. Loi n° 2015-177 du 16 février 2015, art. 2 (art. 515-14 du Code civil).
5. Percie du Sert N, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410.
6. Cribier A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
7. Griffith BP, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022;387(1):35-44.
8. Gjerde C, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):213.
9. Duong LT, Petit S, Kerner S, et al. Role of periosteum during healing of alveolar critical size bone defects in the mandible: a pilot study. *Clin Oral Investig.* 2023;27(8):4541-52.
10. Sanz M, Gjerde C, et al. Bone augmentation of atrophic alveolar ridges using a synthetic bone substitute with mesenchymal stem cells: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2025;36(11):1498-514.



Avec le soutien de

- Fondation des Gueules Cassées
- ITI – International Team for Implantology
- Fondation Maladies Rares
- Scarcell therapeutics