

EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Le grand malaise



- > Des **TESTS** qui tournent mal
- > Des enseignements **DOUTEUX**
- > Des **SACRIFICES** de moins en moins acceptables

> 98 **Base lunaire**
LE SABLE ENNEMI N°1

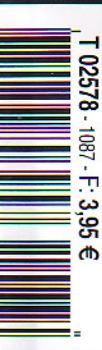


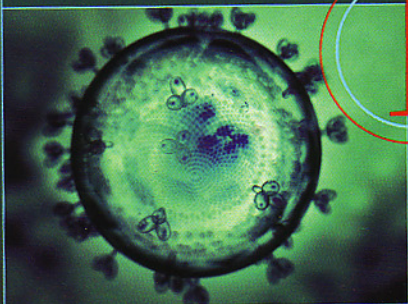
> 80 **Algues**
UNE MANNE À HYDROGÈNE

> 86 **Paludisme**
BIENTÔT TRAITÉ AUX... HERBICIDES

> 46 **Pétrole**
POURQUOI IL FLAMBE

FRANCE METRO 3,95€ DOM SURF 4,60€ DOM AVION 6,60€ BEL 4,50€ CH 8,10€ FS-CAN 6\$ CAN/D 6,60€ AND 3,95€ A 5,00€ ESP 5,25€ FIN 5,90€ GR 4,10€ ITA 4,10€ LUX 4,50€ MAR 3,20€ MAY 6,10€ PORT/CONTI 3,95€ SPM 4,60€ TOM SURFACE 7,10€ CP - TOM AVION 13,20€ CP - TUN 3,80€





1

Des résultats désormais contestables

p.56

Une pratique de moins en moins tolérable

p.68

2



Essais qui tournent mal, résultats contradictoires, effets non détectés... en ce début de XXI^e siècle, l'expérimentation animale révèle de vraies failles qu'il n'est pas possible d'ignorer. Au point de remettre en cause ce pilier de la biologie ? Sauf que faute d'alternatives efficaces, c'est encore grâce au modèle animal que la science continue de progresser. Il n'empêche, en rencontrant ses limites, ce modèle pose la question du sacrifice de tant d'animaux sur l'autel du progrès. Sachant que notre regard sur eux a changé... grâce à la science.

Par Caroline Tourbe,
Jean-Jacques Perrier
et Boris Bellanger

1

De vraies limites scientifiques

Résultats contradictoires d'un rongeur à l'autre, voire avec l'homme, au risque de menaces pour la santé... l'expérimentation animale révèle aujourd'hui des limites et des failles qui rendent cette pratique scientifiquement contestable. Pourtant, même imparfait, ce modèle continue de faire avancer la science. Explications.

> CONTEXTE

Déduire de l'étude des animaux des enseignements transposables à l'homme : le recours à l'expérimentation animale tient tout entier dans cet axiome. Avec cette idée : si l'homme est un animal à part, il n'en est pas moins un animal. D'ailleurs, la génétique n'a-t-elle pas établi que nous partageons avec les animaux bon nombre de gènes ? En 1850, Claude Bernard, fondateur de la médecine expérimentale, découvrait sur le chien la fonction glycogénique du foie, marquant ainsi le triomphe absolu de l'expérimentation animale. Mais voilà : même hyperperfectionnées, ces méthodes demeurent des approximations de la réalité physiologique humaine.

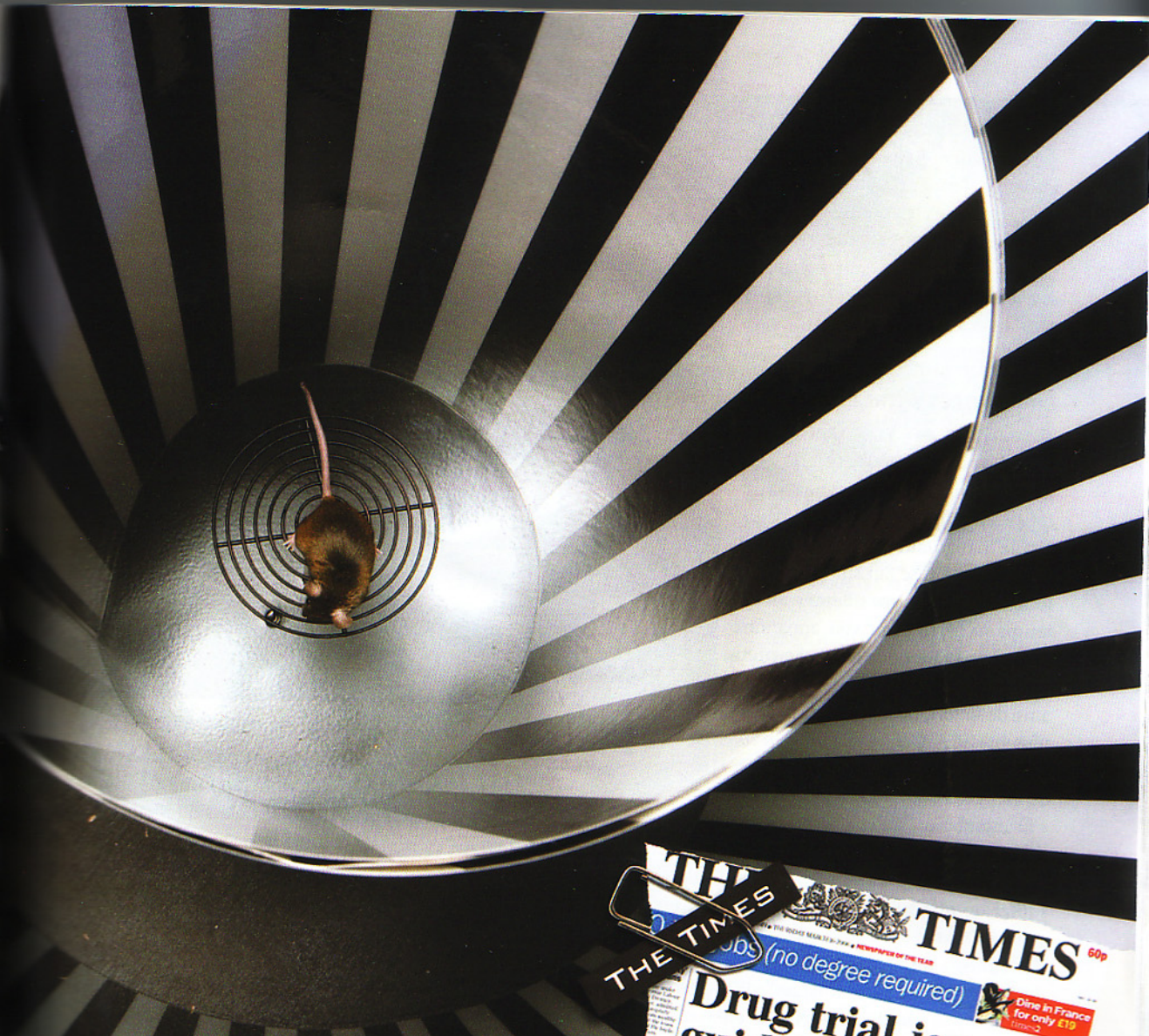
C'était le 13 mars 2006. Une date à marquer d'une pierre noire dans l'histoire de l'expérimentation animale moderne. Ce jour-là, sur le site du Northwick Park Hospital, à Londres, huit volontaires en parfaite santé reçoivent l'un après l'autre, à dix minutes d'intervalle, une injection contenant soit un placebo, soit la première dose jamais testée sur l'humain d'un traitement au fonctionnement inédit : un "superanticorps". Testé avec succès sur des rongeurs et sur des non-rongeurs – comme l'exige la loi européenne sur le médicament –, le produit TGN1412 a notamment montré sur l'animal des signes d'efficacité contre plusieurs maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou des formes de leucémie. Pourtant, dans l'heure et demie qui suit la première injection, six volontaires vont frôler la mort, victimes d'une défaillance multiviscérale. Les deux seuls volontaires indemnes sont ceux qui ont reçu le placebo...

Que s'est-il passé ? C'est simple : le TGN 1412 n'a pas fonctionné de la même façon chez l'homme et chez l'animal ! Chez ce dernier, l'anticorps initiait un mécanisme rétablissant une libération modérée de cytokines, messagers chimiques du système immunitaire. Mais chez l'homme, la machine s'est emballée : les cobayes humains ont été victimes de ce que les médecins ont appelé une "tempête de cytokines" se retournant violemment contre l'organisme. "C'était totalement imprévisible au vu des résultats sur l'animal", reconnaît Dominique Masset, respon-

sable des essais précliniques à l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

"TOTALEMENT IMPRÉVISIBLE"

Cette terrible mésaventure n'est pas qu'anecdotique. Au contraire, elle est révélatrice d'un malaise qui, en ce début de XXI^e siècle, apparaît de plus en plus perceptible dans le domaine de l'expérimentation animale. Un malaise non pas éthique ou moral, mais bel et bien scientifique : alors que cette pratique est le pilier de tant de grandes découvertes de la biologie et de la médecine depuis l'Antiquité, voici



elle semble aujourd'hui rencontrer ses propres limites. Au point que les innovations thérapeutiques sont à présent de plus en plus souvent bloquées au stade de la paillasse des laboratoires, comme le reconnaissent les firmes pharmaceutiques elles-mêmes. La mécanique qui semblait si bien huilée serait-elle grippée ? Une chose est sûre : les scientifiques se trouvent actuellement confrontés à des dilemmes inédits. De plus en plus raffinés, leurs nouveaux postulats thérapeutiques établis sur l'animal restent souvent invérifiables chez l'homme. →

▲ > Le modèle animal tourne-t-il désormais en rond ? En tout cas, il pose de plus en plus problème, comme en mars 2006, lorsque des volontaires ont, dans un hôpital anglais, frôlé la mort après l'injection d'un "superanticorps" pourtant testé sans incident sur l'animal.



Le premier essai humain d'un futur médicament tourne mal à Londres

Six « cobayes » se trouvent dans une unité de soins intensifs après l'administration d'une substance destinée à traiter certaines maladies de nature bactérienne ou immunitaire

ont alors été transférés dans une unité de soins intensifs. Seules les deux personnes ayant reçu un placebo sont restées indemnes. L'une d'elles, Raste Khan, 23 ans, a raconté comment il avait vu ses voisins développer des symptômes effrayants. Les parents ou amis qui ont pu voir certains des malades ont fait des descriptions terribles. Myfanwy Marshall, pleurant, a rapporté en pleurant qu'elle semblait

La substance testée avait initialement été créée et développée par TeGenero, petite société de biotechnologies allemande. Il s'agit d'un « anticorps monoclonaux », l'un des derniers nés d'une famille moléculaire prometteuse, issue des progrès accomplis depuis plus d'un quart de siècle par la biologie moléculaire. Les anticorps monoclonaux ont dans un premier temps permis de mieux saisir l'intimité des mécanismes immunitaires avant de trouver de multiples applications dans le secteur des biotechnologies.

→ Soit parce qu'ils sont trop spécifiques de l'espèce testée, soit parce qu'ils exposent les premiers cobayes humains à de grands dangers insoupçonnés jusqu'alors. En un mot, le passage de l'animal à l'homme révèle désormais des failles qu'il n'est plus possible d'ignorer.

DIFFÉRENCES ENTRE ESPÈCES

"L'accident" de mars 2006 aura au moins eu le mérite d'accélérer cette prise de conscience. Désormais, la première administration humaine de molécule inaugurant un nouveau mécanisme d'action se fait sur un seul volontaire à la fois, avec un intervalle de temps suffisant pour voir apparaître des effets inattendus avant de pratiquer une deuxième administration. Et ainsi de suite. Une manière de parer au plus pressé: "Cette précaution n'empêchera certainement pas tous les accidents", concède Dominique Masser.

D'autant plus "qu'en France, ce sont des dizaines de traitements expérimentaux contre des maladies jusqu'ici incurables ou difficilement contrôlables comme l'Alzheimer, les myopathies ou des cancers qui attendent dans les antichambres des essais cliniques", précise Philippe Moullier, spécialiste en thérapie génique et cellulaires (Inserm, Nantes). Or, les modèles animaux uti-

provoque des dégâts inattendus, comme ce fut le cas des fameux essais sur les bébés-bulle en France, ces enfants atteints d'un déficit immunitaire d'origine génétique. Certains ont fini par développer une maladie proche de la leucémie après avoir été traités tandis que d'autres ont pu être guéris, souligne Philippe Moullier. En bref, nous sommes de plus en plus confrontés à une situation paradoxale car ces protocoles peuvent se révéler miraculeux pour une espèce, mais nous ne pouvons tout au plus en retirer que des

(Inra, Toulouse). Après avoir trouvé un moyen de protéger les rats contre le cancer du côlon via une simple cure d'un laxatif classiquement utilisé en pharmacie, le chercheur s'appretait à développer des essais cliniques avec l'aide d'un laboratoire privé. Voulant s'assurer de la rigueur de ses résultats, il décide toutefois de les reproduire sur la souris. Et là, mauvaise surprise: l'effet s'avère exactement inverse, les animaux traités développant plus de cancers que les autres! "Qui disait vrai pour l'homme? La souris ou le rat?", s'interroge Denis Corpet. Avec deux modèles animaux qui se contredisent, je me retrouve au milieu du gué incapable de trancher. Alors oui, il arrive parfois que l'expérimentation animale se révèle bien incapable de nous éclairer."

Dans l'espoir d'y voir plus clair, le Health and Environmental Sciences Institute (HESI), organisme international rassemblant autorités sanitaires, scientifiques et industriels a été chargé dans les années 1990 de surveiller la valeur prédictive des tests menés sur les animaux en matière de toxicologie. "L'un des principaux soucis porte sur les

Chez l'animal, la toxicité hépatique n'est repérée... qu'une fois sur deux

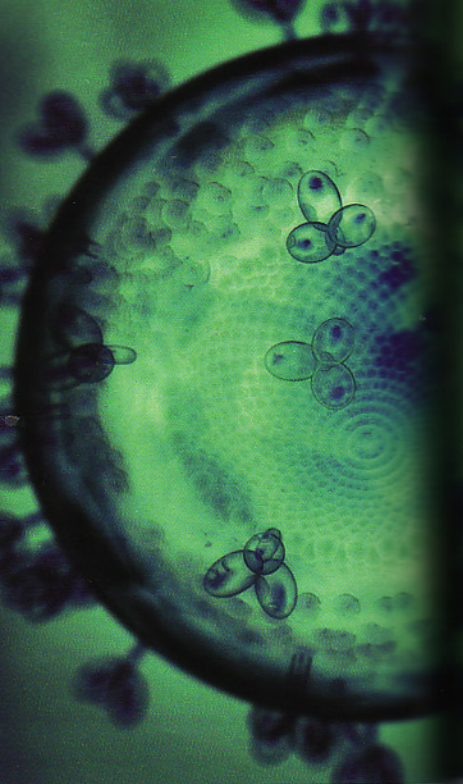
lisés pour les mettre au point n'assurent ni de leur efficacité ni de leur innocuité, même s'ils ont été élaborés sur des animaux génétiquement manipulés pour mimer la maladie (voir encadré p. 60).

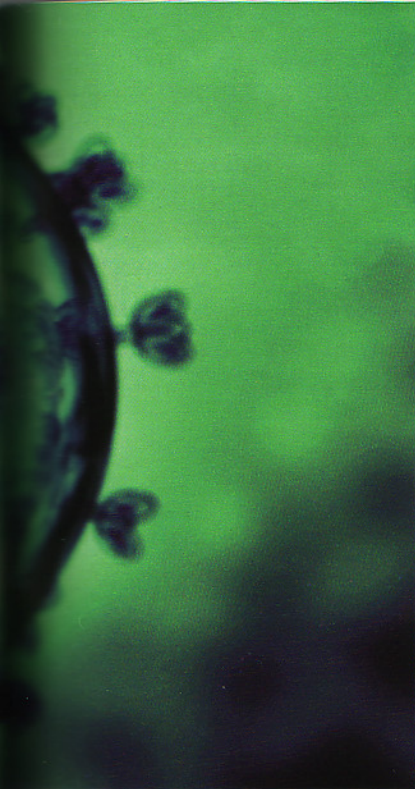
Le cas des thérapies géniques est ici exemplaire. Des virus modifiés pour transporter un gène au cœur du génome des cellules malades de l'animal y réussissent parfaitement... alors qu'ils peuvent s'en révéler incapables chez l'homme. "Il peut même arriver qu'il

indications fortes d'une possible réussite chez l'homme." Bien mince aux yeux de la science, du principe de précaution et... des firmes pharmaceutiques qui doivent investir des dizaines de millions d'euros avant d'aboutir à la commercialisation d'un seul médicament.

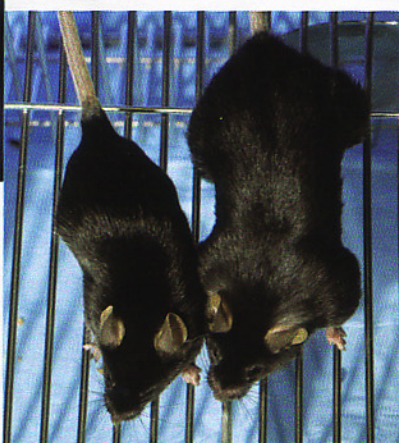
Ce qui est vrai pour des méthodes radicalement nouvelles l'est aussi pour des approches plus classiques. Comme l'illustre le travail réalisé par Denis Corpet, spécialiste du cancer du côlon

▲ Certains virus modifiés (ici, le VIH) réussissent à transporter un gène sain au cœur des cellules malades de l'animal... mais pas chez l'homme.





▲ Le financement de la recherche en thérapie génique (ici, le Téléthon) a permis d'élaborer des dizaines de traitements...



< ... testés avec succès chez la souris (à dr., souris mutée pour surdévelopper sa masse musculaire), mais qui restent difficilement transposables chez l'homme.

médicaments issus des biotechnologies, concède Nancy Claude, membre de l'HESI. Il faut par exemple reconnaître que la détection de certains effets comme ceux d'origine immunoallergiques ne sont tout simplement pas prédits chez l'animal par manque de modèle pertinent. Nous attendons de nouvelles méthodes pour prendre le relais des essais sur l'animal." Depuis 1998, l'HESI a mis au point une base de données visant à regarder systématiquement si les animaux ont pu prédire les effets toxiques constatés chez l'homme. "Pour l'instant, nos données reposent surtout sur des médicaments classiques et il en ressort que de 25 à 30% des effets secondaires apparus chez l'homme n'ont pu être détectés lors des essais animaux", explique Nancy Claude.

Derrière ce résultat global se cache cependant de grandes disparités selon l'organe ou le système touché et selon la gravité de l'effet toxique constaté. Ainsi, on sait par exemple que les effets secondaires hématologiques, quel que soit le produit testé, sont prédits à 91%, les cardiovasculaires à 80% mais que les effets cutanés ou ophtalmologi-

ques ne le sont que de 35 à 50%. "Le point le plus noir reste sans nul doute la toxicité hépatique, reprend Nancy Claude. Avec seulement un cas sur deux repéré et des effets secondaires qui peuvent être vraiment graves, c'est le cauchemar des toxicologues."

DES LIMITES, ET POURTANT...

Faut-il alors se passer des modèles animaux? Pas si vite. Car on peut se rappeler qu'en 1999, des chercheurs américains décidaient de tester directement chez l'homme la moxonidine, une molécule déjà commercialisée contre l'hypertension, mais cette fois dans une nouvelle indication: l'insuffisance cardiaque. L'essai Moxcon a dû être stoppé en catastrophe après plusieurs décès... "Et cela au moment même où des chercheurs observaient que cette molécule ag-

gravait la santé d'animaux insuffisants cardiaques!", confie Laurent Monasier, pharmacologue à l'Institut clinique de la souris, à Strasbourg.

Par ailleurs, si l'expérimentation animale a des limites, voire se heurte parfois à des obstacles qui la disqualifient, force est de reconnaître qu'elle a engendré, et continue d'engendrer des avancées considérables, que ce soit dans les connaissances ou en ouvrant des perspectives thérapeutiques (voir p. 66). Comment est-ce possible? La biologie et la médecine ne peuvent-elles donc pas se passer du modèle animal? En fait, il serait plus juste de dire qu'elles auraient beaucoup à perdre en cessant d'y recourir, que ce soit en toxicologie ou dans la recherche médicale et pharmaceutique.

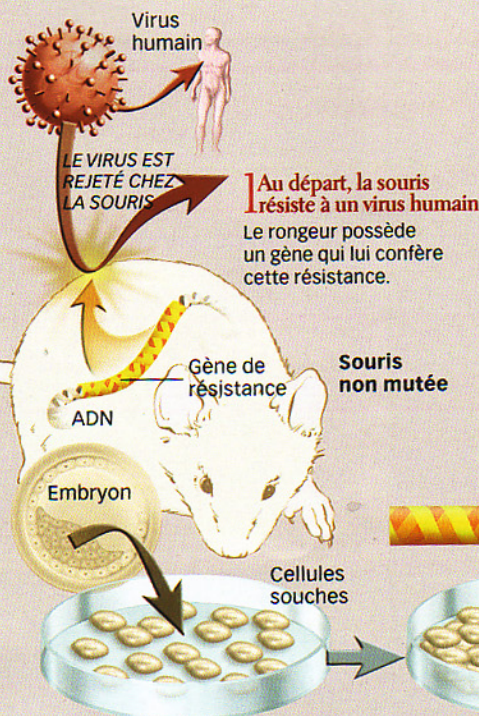
Côté toxicologie, les experts estiment, par exemple, qu'une substance cancérigène chez un animal a de fortes chances de l'être pour l'homme. La certitude qu'elle le soit vraiment repose alors sur des études épidémiologiques démontrant, ou pas, cette toxicité pour ceux qui y sont exposés. Même si la toxicité animale n'est →

→ pas une garantie, ce n'en est donc pas moins aujourd'hui le seul moyen de définir des normes...

Côté recherche médicale et pharmacologique, les modèles animaux resteront encore longtemps le seul moyen de proposer des hypothèses sur les causes des maladies humaines et des pistes de traitements. De fait, certains modèles animaux reproduisent très bien les différentes caractéristiques de maladies humaines, tels que le diabète chez le rat, la maladie de Parkinson chez le singe, les maladies musculaires ou les troubles du sommeil chez le chien, les maladies cardiaques chez la souris, etc.

INDISPENSABLE EN BIOLOGIE

Prenons le cas du diabète de type 2, dont l'épidémie mondiale est très inquiétante. L'étude d'une lignée de rats spontanément diabétiques, appelée Goto-Kakizaki (GK), a permis de formuler une hypothèse, explique Bernard Portha (université Paris-Diderot, CNRS): l'exposition du fœtus à des taux élevés de glucose et sans doute de lipides contenus dans le sang de sa mère, ou à d'autres facteurs, provoquerait une diminution du réservoir des précurseurs des cellules productrices d'insuline. Le diabète de type 2 aurait ainsi une origine... fœtale ou périnatale! Une nouvelle piste thérapeutique se profile déjà: une hormone naturelle, le GLP-1 (Glucose-Like Peptide-1) ou ses dérivés, réactive chez le rat →



2 Des cellules souches de souris sont cultivées

Elles sont prélevées sur un embryon de souris non mutée.

3 Une copie tronquée du gène résistant est insérée

Il contient une séquence inhibant la protection de la souris contre le virus.

HUMANISER LES MODÈLES EN CRÉANT

Comment réduire l'écart biologique entre l'homme et l'animal? En rendant l'animal plus humain! Pas de méprise, il s'agit là d'un concept purement biologique qui n'a rien de commun avec une approche philosophique, puisqu'il vise à modifier

légèrement le patrimoine génétique de l'animal afin qu'il reproduise un ou plusieurs mécanismes biologiques typiques de l'espèce humaine, comme la fabrication d'un anticorps, d'une protéine ou d'un récepteur cellulaire spécifique (voir infographie). Ciseaux à ADN et cultures de cellules souches, qui rendent ces manipulations possibles, se sont massivement développés au cours des années 1990. L'un des premiers animaux humanisés: la souris, à laquelle un récepteur du virus de la poliomyélite a été ajouté, rendant pour la première fois le rongeur

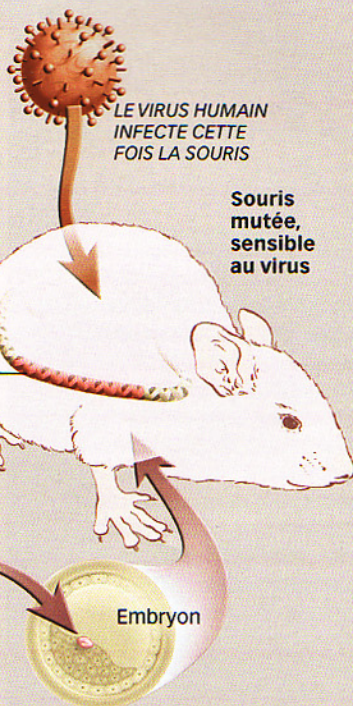
sensible à la maladie. Plus spectaculaire, depuis les années 2000, la technique dite des "mutations latentes" permet de décider à un instant "t" d'inhiber le fonctionnement d'un gène précis dans une seule zone de l'organisme. Par exemple, une souris parvenue à l'âge adulte peut alors voir s'exprimer une mutation génétique qui va provoquer une mort des neurones uniquement dans son hippocampe, une région cérébrale très impliquée dans la mémoire. Aux yeux des chercheurs, l'animal va alors mimer l'apparition d'une maladie neurodégénérative de type Alzheimer. Ces



▲ Ces souriceaux mutés ont été rendus fluorescents par l'injection d'une protéine de méduse. Des modèles utilisés en cancérologie.

6 Des souris sensibles au virus naissent

Le gène résistant a été modifié par l'insertion de la séquence d'inactivation. Il ne joue plus son rôle et le système immunitaire laisse pénétrer librement le virus humain dans la souris. Cette dernière a été "humanisée".



LE VIRUS HUMAIN INFECTE CETTE FOIS LA SOURIS

Souris mutée, sensible au virus

Gène de résistance inactivé

Cellules souches transformées

Embryon

4 Le gène tronqué prend la place du gène résistant

La substitution se fait au cours des divisions cellulaires.

5 Les cellules transformées sont réimplantées

Elles sont intégrées dans un embryon de souris.

LES "MUTANTS"

Les dernières prouesses scientifiques ont cependant une limite : elles sont quasiment exclusivement réservées... à la souris. Le rongeur, qui représente à lui seul plus de la moitié des animaux utilisés dans les laboratoires, est souvent le seul que les chercheurs sachent manipuler de la sorte. Moins couramment utilisées car plus chères et plus complexes à manipuler sans que l'on sache exactement pourquoi, les autres espèces (rat, lapin, chat, chien, singe) résistent encore aux efforts des biologistes pour reproduire sur elles de telles manipulations. En fait, il est possible d'obtenir

des rats, des chèvres ou des lapins transgéniques mais la souris est effectivement la seule espèce où on peut détruire un gène ou le remplacer par un autre. Xavier Montagnelli, chercheur de l'Institut Pasteur, règne sur l'une des plus grandes colonies de souris en Europe : 80 000 rongeurs.

"L'étude des souris est indissociable des recherches sur les maladies infectieuses, explique le chercheur. Et comme plus de 95 % des gènes présents chez ce rongeur ont un équivalent chez l'homme, les méthodes de manipulation permettent d'envisager de répliquer dans cette es-

pèce la plupart des mécanismes génétiques qui permettent plus ou moins directement l'apparition d'une pathologie humaine."

Un exemple récent : les souris peuvent désormais souffrir d'un rhume hivernal provoqué par des virus de la famille des rhinovirus (une centaine au total). Banales mais hautement contagieuses chez l'homme, ces infections sont toujours perçues comme une fatalité après plus d'un demi-siècle de recherches. Car faute de disposer d'une souris mutée enrhuable, les chercheurs n'étaient jamais parvenus à progresser dans la connaissance

des modes d'attaques de ce virus sur un organisme vivant... Jusqu'au mois de février dernier ! Pour la première fois, une équipe de l'Imperial College de Londres a réussi, après manipulation génétique, à faire naître des souris dont les cellules du système respiratoire possèdent la version quasi humaine d'une protéine (ICAM-1) qui joue le rôle de récepteur pour environ 90 des 100 rhinovirus vecteur du rhume. Mais malgré ces récents progrès, qui devraient déboucher sur des pistes thérapeutiques, de nombreuses pathologies résistent toujours aux scientifiques : les maladies pour lesquelles ce n'est pas le gène lui-même qui est muté mais des régions de l'ADN chargées de contrôler son activité ; ou celles où le rôle de la génétique dans la transmission et le développement est inconnu, comme beaucoup de maladies psychiatriques. Pour gagner du temps, de véritables usines à fabriquer des mutants sont apparues. Ces centres créent à la chaîne des animaux mutés puis les étudient sous toutes les coutures pour tenter de déceler leur utilité pour la recherche médicale. De leur aptitude respiratoire ou musculaire à leur capacité de mémorisation, en passant par leur résistance au stress, rien ne leur échappe. L'Institut cli-

nique de la souris (ICS), situé dans la proche banlieue de Strasbourg, est l'un de ces centres ultramodernes. Dans les couloirs, caissons de ventilation, tapis roulants et piscines sont taillés à l'échelle d'un rongeur. En partie financé par le CNRS et l'Inserm, l'ICS abrite des dizaines de milliers d'animaux. "Pour chaque lignée que nous créons, nous constituons un dossier clinique complet qui va permettre de la caractériser le plus précisément possible", explique Xavier Warot, responsable du service mutagenèse et transgenèse. Et depuis 2004, l'ICS participe même à l'un des projets les plus fous jamais lancés sur les modèles animaux. Il s'agit ni plus ni moins de créer tous les mutants possibles et imaginables, en modifiant un à un tous les gènes qui composent le génome de la souris. Les Etats-Unis et le Canada participent eux aussi à ce défi. Des dizaines de millions d'euros vont être investis dans les cinq ans pour mettre au point une "sourithèque" qui renfermera l'ensemble des connaissances actuelles sur les gènes de ce mammifère. Pas de doute, la souris de laboratoire jouera encore longtemps les "doublures" pour l'homme, car si les modèles animaux n'en finissent pas de se perfectionner, les meilleurs restent encore à venir !

→ GK la formation des cellules sécrétrices d'insuline. On le voit, un animal modèle permet d'étudier précisément une question posée par l'observation clinique. Plus fondamentalement, les modèles animaux sont impératifs pour apprécier la valeur d'une nouvelle proposition thérapeutique.

MIEUX ORIENTER LES THÉRAPIES

En cancérologie, une vingtaine de modèles de cancer du sein ont été obtenus en 2007 à l'Institut Curie en greffant des tumeurs humaines chez des souris. Ces tumeurs, dites xénogreffées, ont "les mêmes spécificités que les tumeurs originales des patientes : surexpression des récepteurs HER2, absence ou présence de récepteurs des œstrogènes, mutation de P53, etc.", dit l'Institut Curie. L'idée est d'utiliser ces modèles animaux pour tester l'efficacité de nouvelles molécules ou d'analyser la réponse à un traitement, pour "mieux orienter les essais thérapeutiques chez les patientes et accélérer la mise au point de nouveaux traitements". On pourrait multiplier les exemples. Toutefois, que l'expérimentation animale soit souvent indispensable en biologie ne justifie en rien d'y recourir sans précaution et sans égard pour les animaux. Il est fini le temps où l'homme ne voyait en l'animal qu'une machine vivante, exploitable à merci. J.-J.P. et C.T.

Les animaux les plus utiles à la science

Génétique, physiologie, neurologie, pharmacologie... Autant de disciplines qui ne peuvent se passer des modèles animaux. Bien qu'imparfaits, ils restent indispensables pour formuler des hypothèses et tester des voies thérapeutiques. Certaines espèces sont ainsi devenues les stars des laboratoires, pour leur rapidité de reproduction, leur ressemblance physiologique avec l'homme, ou encore leur capacité à "muter".

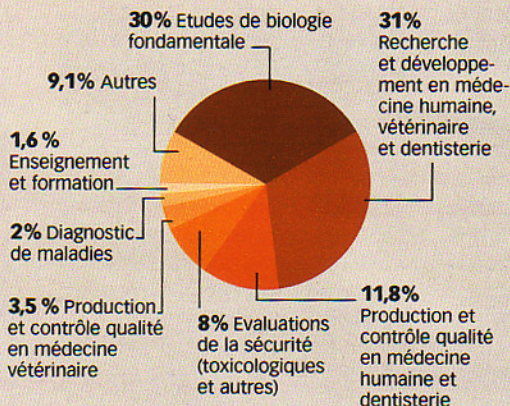
LE CHIEN

Ses lignées font la différence

Quoi de commun entre un chihuahua et un rottweiler ? Ils sont de la même espèce : le chien (*Canis familiaris*). Or, pour la médecine, les quelque 350 races canines sont autant de lignées consanguines chez lesquelles on observe des syndromes proches des maladies humaines. Le chien a ainsi fait avancer les connaissances sur la narcolepsie, les myopathies ou les dégénérescences de la rétine. Et ce n'est qu'un début...



Les buts des expériences animales ?



LA SOURIS

C'est la star des labos

La souris de laboratoire (dérivée des sous-espèces *Mus musculus domesticus* et *Mus m. molossinus*) est, de loin, l'animal modèle le plus utilisé. Trois raisons essentielles : c'est un mammifère, très facile à élever, sa reproduction est abondante et permanente, chaque femelle donnant naissance à une soixantaine de petits. De plus, la reproduction entre frères et sœurs fournit des lignées génétiquement pures. Plus de 2 500 "souches" de souris (adultes et embryons) porteuses de mutations spontanées ou provoquées sont répertoriées. A cela s'ajoutent 1 500 types de souris transgéniques. Toutes sont précieuses pour étudier les mécanismes des pathologies. Un exemple ? C'est grâce à des souris consanguines du Jackson Laboratory que, dans les années 1950, George Snell, prix Nobel, découvrit les bases génétiques des réactions immunitaires et du rejet de greffes.

LE COCHON

Le premier à avoir testé le scanner

Il a gagné ses lettres de noblesse comme modèle expérimental dans les années 1950. Son cerveau permet alors de tester un nouvel appareil d'imagerie, le scanner. La bête, qui a une relative proximité anatomique et physiologique avec l'homme, a aussi fourni les premières valves cardiaques d'origine biologique en 1968. Aujourd'hui, on l'utilise pour comprendre les anomalies chromosomiques, décrypter les mécanismes du mélanome, de pathologies cardiovasculaires ou de l'obésité, ou expérimenter des greffes de cellules ou d'organes.



LA DROSOPHILE

C'est un réservoir de mutations

Après la souris, *Drosophila melanogaster* est l'autre vedette des animaux modèles. Petite mouche (2 mm) dont tout le développement se déroule en une douzaine de jours, elle a été introduite dans les laboratoires en 1900 par Charles Woodworth, à Harvard, puis a gagné ses galons avec Thomas Morgan à New York. Elle avait l'intérêt de posséder dans

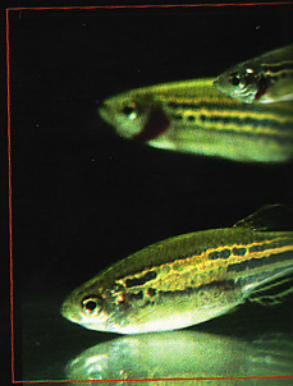
ses glandes salivaires quatre paires de chromosomes géants, facilement observables. Morgan travaillait sur des mouches spontanément mutantes, par exemple aux yeux blancs. Dans les années 1910, ses travaux démontrèrent que l'hérédité est due à l'existence de gènes présents sur les chromosomes (prix Nobel 1933). La drosophile constitue au-

jourd'hui un réservoir de mutations dont on peut analyser à loisir les effets. De quoi lever un coin du voile sur de nombreux processus moléculaires et cellulaires à l'œuvre au cours du développement embryonnaire et dans les fonctions physiologiques, comme ceux de l'horloge circadienne (1971, Seymour Benzer), ou en jeu dans le cancer ou le vieillissement.

LE SINGE

Il teste les vaccins


En Europe, les primates représentent moins de 0,1 % des espèces utilisées en laboratoire (soit quelque 10 000 singes dans l'Union européenne en 2002, dont 3 840 en France, mais plus de 52 000 aux Etats-Unis). Jadis surtout utilisés pour approfondir les connaissances sur les fonctions cérébrales notamment, les singes contribuent aujourd'hui à 90 % aux essais précliniques de médicaments et de vaccins et à 10 % aux études fondamentales, par exemple concernant l'infection par le VIH. Les espèces les plus utilisées sont les macaques et les marmousets, et dans une moindre mesure, en recherche fondamentale, les chimpanzés et les babouins.





LE POISSON-ZÈBRE ET LE NÉMATODE

Leur transparence est une aubaine



La transparence a bien des vertus. A preuve les larves du poisson-zèbre (*Danio rerio*) et le minuscule ver rond *Caenorhabditis elegans* : ces invertébrés ont un corps transparent qui permet de suivre l'expression de gènes, le développement des cellules, leur vieillissement et leur mort, et même l'effet de médicaments. C'est un pionnier de la biologie

moléculaire, Sydney Brenner (prix Nobel 2002), qui, dans les années 1960, eut l'idée d'étudier sous toutes les coutures *C. elegans*. Un choix visionnaire : en 1998, Andrew Fire et Craig Mello (prix Nobel 2006) y ont découvert l'interférence ARN, dont les chercheurs attendent beaucoup, tant en recherche fondamentale que médicale.

SOIXANTE-QUINZE PRIX NOBEL DE MÉDECINE REPOSE

Sur un peu plus d'un siècle de prix Nobel de médecine, 75 le doivent à l'expérimentation animale. Sans souris ni cochons, les chercheurs seraient peut-être passés à côté de la découverte de la pénicilline ou du vaccin contre la fièvre jaune. La preuve que la science a besoin de ces modèles.

DATE	EQUIPE DE RECHERCHE	OBJETS DE RECHERCHE	ANIMAUX
1901	E.A. von Behring (All.)	Développement d'un sérum antidiphtérique	Cobayes
1902	R. Ross (G.-B.)	Etude du cycle de l'agent du paludisme	Pigeons
1904	I. P. Pavlov (Russ.)	Physiologie de la digestion	Chiens
1905	R. Koch (All.)	Etude de la tuberculose	Vaches, moutons
1906	C. Golgi (It.), S. Ramón y Cajal (Esp.)	Etude sur le système nerveux central	Chiens, chevaux
1907	A. Laveran (Fr.)	Travaux sur le paludisme	Oiseaux
1908	P. Ehrlich (All.), E. Metchnikov (Russ.)	Réactions immunitaires et fonctions des phagocytes	Oiseaux, poissons, cobayes
1910	A. Kossel (All.)	Etude de la chimie des cellules	Oiseaux
1912	A. Carrel (Fr.)	Suture et greffe de vaisseaux sanguins	Chiens
1913	C. Richet (Fr.)	Mécanismes de l'anaphylaxie	Chiens, lapins
1919	J. Bordet (Belg.)	Mécanismes de l'immunité	Cobayes, chevaux, lapins
1920	A. Krogh (Dan.)	Contribution à l'étude de la régulation motrice des capillaires	Grenouilles
1922	A.V. Hill (G.-B.), O. Meyerhof (All.)	Consommation de l'oxygène et métabolisme de l'acide dans le muscle	Grenouilles
1923	F. G. Banting (Can.), J. J. R. Macleod (Can.)	Découverte de l'insuline et mécanisme du diabète	Chiens, lapins, poissons
1924	W. Einthoven (P.-B.)	L'électrocardiogramme	Chiens
1928	C. Nicolle (Fr.)	Pathogénèse du typhus	Singes, cobayes, rats, porcs
1929	C. Eijkman (P.-B.), F. G. Hopkins (G.-B.)	Découverte des vitamines stimulant la croissance	Poulets
1932	C. S. Sherrington (G.-B.), E. D. Adrian (G.-B.)	Fonction des neurones	Chiens, chats
1933	T. H. Morgan (Etats-Unis)	Découverte du rôle des chromosomes dans l'hérédité	Drosophiles
1934	G. H. Whipple, W. P. Murphy, G. R. Minot (Etats-Unis)	Thérapie hépatique de l'anémie	Chiens
1935	H. Spemann (All.)	Effet "organizer" dans le développement embryonnaire	Grenouilles, tritons
1936	H. H. Dale (G.-B.), O. Loewi (All.)	Transmission chimique de l'impulsion nerveuse	Chats, grenouilles, oiseaux, reptiles
1938	C. Heymans (Belg.)	Rôle des sinus et des mécanismes aortiques dans la régulation de la respiration	Chiens
1939	G. Domagk (All.)	Effets antibactériens du pronostil	Souris, lapins
1943	E. A. Doisy (Etats-Unis), H. Dam (Dan.)	Découverte de la fonction de la vitamine K	Rats, chiens, poulets, souris
1944	J. Erlanger, H. S. Gasser (Etats-Unis)	Fonctions spécifiques des cellules nerveuses	Chats
1945	A. Fleming (G.-B.), E. B. Chain (G.-B.), H. Florey (Austr.)	Découverte de la pénicilline	Souris
1947	C. F. Cori (Etats-Unis), G. T. Cori (Etats-Unis), B. A. Housay (Arg.)	Conversion catalytique du glycogène ; rôle de l'hypophyse dans le métabolisme du sucre	Grenouilles, chiens, crapauds
1949	A. C. de Abreu Freire Egas Moniz (Port.), W. R. S. Hess (Suisse)	Organisation fonctionnelle du cerveau en tant que régulateur des organes internes	Chats
1950	P. S. Hench (Etats-Unis), E. C. Kendall (Etats-Unis), T. Reinchstein (Suisse)	Rôle antiarthrite des hormones surrénales	Vaches
1951	M. Theiler (Un. sud-afr.)	Vaccin contre la fièvre jaune	Singes, souris
1952	S.A. Waksman (Etats-Unis)	Découverte de la streptomycine, le premier antibiotique efficace contre la tuberculose	Cobayes
1953	H.A. Krebs (G.-B.), F.A. Lipmann (Etats-Unis)	Caractérisation du cycle de l'acide citrique	Pigeons
1954	J. F. Enders, T. H. Weller, F. C. Robbins (Etats-Unis)	Travaux sur la poliomyélite, développement de vaccins	Singes, souris
1955	A. H. T. Theorell (Suède)	Nature et mode d'action des enzymes oxydatives	Chevaux
1957	D. Bovet (It.)	Synthèse de molécules à action inhibitrice sur le système vasculaire et les muscles squelettiques	Chien, lapins
1960	F. M. Burnet (Austr.), P. B. Medawar (G.-B.)	Compréhension de la tolérance immunitaire acquise	Lapins
1961	G. von Bekeesy (Etats-Unis)	Mécanismes physiques de la stimulation de l'oreille interne	Cobayes
1963	A. L. Hodgkin (G.-B.), A. F. Huxley (G.-B.), J. C. Eccles (Austr.)	Mécanismes ioniques impliqués dans l'excitation et l'inhibition des portions périphériques et centrales des membranes des cellules nerveuses	Chats, grenouilles, crabes, calmars

SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

DATE	EQUIPE DE RECHERCHE	OBJETS DE RECHERCHE	ANIMAUX
1964	K. E. Bloch (Etats-Unis), F. Lynen (RFA)	Régulation du métabolisme du cholestérol et des acides gras	Rats
1966	F. P. Rous, C. B. Huggins (Etats-Unis)	Virus induisant des tumeurs et traitements hormonaux des cancers	Rats, lapins, poules
1967	R. Granit (Suède), H. K. Hartline (Etats-Unis), G. Wald (Etats-Unis)	Processus physiologiques et chimiques de la vision	Poulets, lapins, poissons, crabes
1968	R. Holley, G. Khorana, M. Nirenberg (Etats-Unis)	Interprétation du code génétique et son rôle dans la synthèse des protéines	Rats
1970	J. Axelrod (Etats-Unis), B. Katz (G.-B.), U. von Euler (Suède)	Mécanismes de stockage et de relargage des neurotransmetteurs	Chats, rats
1971	E. Sutherland (Etats-Unis)	Mécanisme d'action des hormones	Foies de mammifères
1972	G. Edelman (Etats-Unis), R. Porter (G.-B.)	Structure chimique des anticorps	Cobayes, lapins
1973	K. Lorenz (Autr.), K. von Frisch (Autr.), N. Tinbergen (P.-B.)	Organisation sociale et comportementale des animaux en groupe	Oiseaux, poissons, abeilles
1974	A. Claude (Belg.), C. de Duve (Belg.), G. Palade (Etats-Unis)	Organisation structurale et fonctionnelle des cellules	Poulets, cobayes, rats
1975	H. M. Temin, R. Dulbecco, D. Baltimore (Etats-Unis)	Interaction entre les virus oncogènes et le génome	Singes, chevaux, poulets, souris
1976	C. Gajdusek, B. S. Blumberg (Etats-Unis)	Nouveaux mécanismes pour l'origine et la dissémination des maladies	Chimpanzé
1977	R. Guillemin, A.V. Schally, R. Yalow (Etats-Unis)	Hormones hypothalamiques	Moutons, cochons
1979	A. M. Cormack (Afr. du S.), G. N. Hounsfield (G.-B.)	Invention de la tomographie assistée par ordinateur (IRM)	Cochons
1980	J. Dausset (Fr.), G. D. Snell (Etats-Unis), B. Benacerraf (Etats-Unis)	Découverte et étude de la fonction du complexe majeur d'histocompatibilité	Souris, cobayes
1981	D. H. Hubel, R.W. Sperry (Etats-Unis), T. N. Wiesel (Suède)	Traitement des informations visuelles par le cerveau	Chats, singes
1982	S.K. Bergström (Suède), B. I. Samuelsson (Suède), J. R. Vane (G.-B.)	Découverte des prostaglandines	Rats, lapins, cobayes
1984	N. Jerne (Dan.), G. Köhler (RFA), C. Milstein (G.-B.)	Technique de formation des anticorps monoclonaux	Souris
1985	M. S. Brown, J. L. Goldstein (Etats-Unis)	Découverte de la régulation du métabolisme du cholestérol	Souris, rats
1986	S. Cohen (Etats-Unis), R. Levi-Montalcini (It. et Etats-Unis)	Facteur de croissance des nerfs (NGF) et facteur de croissance épidermique (EGF)	Souris, poulets, serpents
1987	Tonegawa Susumu (Jap.)	Découverte des principes génétiques gouvernant la diversité des anticorps	Embryons de souris
1988	J. Black (G.-B.), G. B. Elion (Etats-Unis), G. H. Hitchings (Etats-Unis)	Découvertes des facteurs les plus importants pour la conception de médicaments	Souris, rats, lapins
1989	M. Bishop, H. Varmus (Etats-Unis)	Origine cellulaire des rétrovirus oncogènes	Poulets
1990	J. E. Murray, E. D. Thomas (Etats-Unis)	Techniques de transplantation d'organes	Chiens
1991	E. Neher (All.), B. Sakmann (All.)	Communication chimique entre les cellules	Grenouilles
1995	E. B. Lewis (Etats-Unis), C. Nüsslein-Volhard (All.), E. F. Wieschaus (Suisse)	Contrôle génétique du développement embryonnaire précoce	Drosophiles
1996	P. Doherty (Austr.), R. Zinkernagel (Suisse)	Reconnaissance par le système immunitaire des cellules infectées par un virus	Souris
1997	S. Prusiner (Etats-Unis)	Découverte des prions	Souris, hamsters
1998	Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad (Etats-Unis)	Régulation de la pression sanguine par l'oxyde nitrique (NO)	Lapins
1999	Günter Blobel (Etats-Unis)	Découverte de signaux intrinsèques des protéines permettant leur localisation et leur transport dans la cellule	Souris, rats, chiens
2000	Arvid Carlsson (Suède), Paul Greengard (Etats-Unis), Eric R. Kandel (Etats-Unis)	Découvertes sur la transduction du signal dans le système nerveux	Souris, limaces
2001	Leland H. Hartwell (Greengard), R. Timothy Hunt (G.-B.), Sir Paul M. Nurse (G.-B.)	Découverte de mécanismes régulateurs du cycle cellulaire	Grenouilles
2002	Sydney Brenner (G.-B.), John Sulston (G.-B.) Robert Horvitz (Etats-Unis)	Régulation génétique du développement des organes et de la mort cellulaire	Nématodes
2003	Paul C. Lauterbur (Etats-Unis), Sir Peter Mansfield (G.-B.)	Découverte concernant l'IRM	Grenouilles
2004	Richard Axel, Linda B. Buck (Etats-Unis)	Organisation moléculaire du système olfactif	Rats
2006	Andrew Z. Fire, Craig C. Mello (Etats-Unis)	Découverte des ARN interférents	Nématodes
2007	Mario Capecchi (Etats-Unis), Sir Martin J. Evans (G.-B.), Oliver Smithies (Etats-Unis)	Méthode de transgénèse ciblée	Souris

2

L'éthique s'en mêle de plus en plus

L'époque de Claude Bernard, où l'homme s'attribuait tout pouvoir sur l'animal, est bien révolue. Aujourd'hui, charte éthique et réglementation stricte ont pris en compte la souffrance animale. Et de nombreuses méthodes substitutives commencent à voir le jour.

"Nous répondrons à vos questions, mais nous souhaiterions rester anonymes, car cela peut être un problème pour nos familles." Ce souhait que nous ont exprimé deux biologistes d'un centre de recherche expérimentale sur de gros animaux (primates, chiens et chats) est révélateur d'un malaise partagé par nombre de chercheurs dans ce domaine. Nous sommes pourtant bien loin de l'époque où le célèbre physiologiste Claude Bernard, dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* publiée en 1865, affirmait sans détour: "A-t-on le droit de faire des expériences et des vivisections sur des animaux? Quant à moi, je pense qu'on a ce droit d'une manière entière et absolue." Car la pratique est aujourd'hui bien encadrée, et la Charte pour une éthique de l'expérimentation animale du CNRS édictée en 2002 stipule par exemple: "Les animaux sont des êtres sensibles et pourvus de capacités cognitives et émotionnelles. L'expérimentateur a le devoir de s'assurer que leur santé et leur bien être ne sont pas inutilement menacés."

UNE CONTINUITÉ HOMME-ANIMAL

De fait, les mentalités ont fondamentalement évolué en un siècle et demi, et entre ces deux positions antagonistes, ce sont les conceptions du rapport entre l'homme et l'animal qui ont évolué. "Héritée des thèses de Descartes, selon lesquelles le corps est une machine, la biologie de Claude Bernard représente typiquement la conception de l'animal-objet encore assez développée en Occi-

▲ Notre relation à la détresse animale a beaucoup évolué depuis un demi-siècle.

dent, résume Georges Chapouthier, biologiste et philosophe. En cela, elle s'oppose à la seconde conception qui commence à s'imposer depuis un demi-siècle: celle de l'animal-être sensible."

Les raisons d'une telle évolution? Paradoxalement, elles viennent essentiellement des progrès de la science elle-même! Parce qu'ils ont peu à peu bousculé les distinctions que l'homme établissait vis-à-vis de l'animal. Une valse à trois temps, selon Georges Chapouthier: "Dès leurs débuts, et quoique basées sur des préceptes cartésiens, la biologie et la physiologie ont montré

Evolution du nombre d'animaux vertébrés utilisés en France sur une période de vingt ans (1984-2004)

Entre 1984 et 1999, le nombre d'animaux utilisés pour l'expérimentation a diminué de plus de 50%. Depuis il est stable.

	1984	2004	
Rongeurs	4 532 972	2 035 445	-
Lapins	103 820	93 282	-
Primates	3 226	3 789	+
Chiens	10 531	5 539	-
Chats	4 535	1 313	-
Équidés	317	223	-
Porcs	1 901	6 587	+
Caprins et ovins	2 765	5 434	+
Bovins	596	1 296	+
Oiseaux	99 617	106 263	+
Reptiles	847	0	-
Amphibiens	34 312	15 675	-
Poissons	35 050	50 397	+
Autres	2 932	155	-
TOTAL	4 833 421	2 325 398	-



qu'il existait de grandes ressemblances fonctionnelles entre l'homme et l'animal". A cet égard, la génétique a, plus récemment, joué un rôle majeur, en révélant notamment la très forte homologie entre les gènes de l'homme et ceux du chimpanzé. "En second lieu, avec la formulation de la théorie de l'évolution par Darwin, l'homme et l'animal se retrouvent liés pour des raisons d'origine." La notion de continuité entre l'homme et l'animal commence à se développer. Ainsi, les anthropologues font-ils des chimpanzés les "cousins" de l'homme, dans la me-

sure où nous partageons avec eux un ancêtre commun. Troisième mouvement, la mise à mal du dernier bastion de l'humanité résistant encore aux assauts de l'animal : la culture. Ce rempart est en effet battu en brèche par les nombreuses expériences qui montrent que bien des animaux sont plus "intelligents" que ce que l'on pensait. "Si on analyse n'importe quel terme culturel, on peut en trouver des ébauches chez les animaux, constate Georges Chapouthier. Telle celles de l'outil, du langage, de la morale, de l'esthétique. Certes, il ne s'agit que d'ébauches, mais

toutes ces observations estompent la différence entre l'homme et l'animal." Et jusqu'à la conscience de soi, qui a été attribuée au chimpanzé, à l'éléphant ou au dauphin, car ils sont capables de s'identifier dans un miroir.

PREMIÈRES LIGNES DE CONDUITE

Dans la pratique, la conception de l'animal-être sensible a entraîné au XX^e siècle une vague de réflexion sur le statut de l'animal de laboratoire. Avec, à la clé, la mise en place de lignes de conduite dans l'expérimentation animale. La plus reconnue étant la →

IL EXISTE DES MÉTHODES SUBSTITUTIVES

Plusieurs méthodes substitutives permettent de tester la toxicité, et la recherche d'effets thérapeutiques, sans recourir à l'expérimentation. Ratifiées par le Centre européen de validation des méthodes alternatives (Ecvam) créé en 1991 par la commission européenne, ces techniques visent deux grands buts assignés à la recherche : remplacer les animaux ou réduire leur nombre, ce qu'elles permettent dans plusieurs domaines, la toxicologie et la cosmétique. Toutefois, aussi efficaces soient-elles, ces méthodes encore peu nombreuses (24 d'entre elles sont actuellement validées) ne permettent pas de remplacer complètement l'animal.

Tests *in vitro*, sur des cellules

Ces tests sont pratiqués sur des cellules humaines de divers tissus (peau, foie, etc.). Depuis quelques décennies, certaines études de pharmacologie peuvent être entièrement transférées *in vitro*. C'est le cas pour évaluer la capacité du produit à se fixer sur une protéine cellulaire donnée ; ou pour identifier les produits de la transformation du médicament dans le corps ("métabolites"). Un test cellulaire devrait bientôt remplacer le test de toxicité dit "de dose létale 50" (DL50) (dose mortelle pour 50 % des animaux testés). C'est la "concentration inhibitrice 50 %" (CI50), qui détermine la concentration du pro-

duit inhibant de moitié la croissance des cellules (test non obligatoire mais toujours pratiqué en cas de forte suspicion). Pour sa part, la toxicogénomique consiste à déduire une potentielle toxicité de l'identification dans les cellules des gènes affectés par la présence d'une substance chimique. Cependant, les tests cellulaires échouent à reproduire la complexité d'un organisme. Lequel est formé de plusieurs types de cellules (nerveuses, musculaires, osseuses, etc.), organisées en organes complexes, et fonctionnant à des températures et des pressions particulières. Impossible, par exemple, de déterminer avec de simples cultures de cellules la façon dont le



médicament se distribue dans l'organisme entier : sa "biodistribution".

Test *in vitro* sur tissus reconstitués

Des modèles de peau humaine reconstruite sur une matrice de collagène, tel que le système "Kit EpiSkin" de L'Oréal (validé en

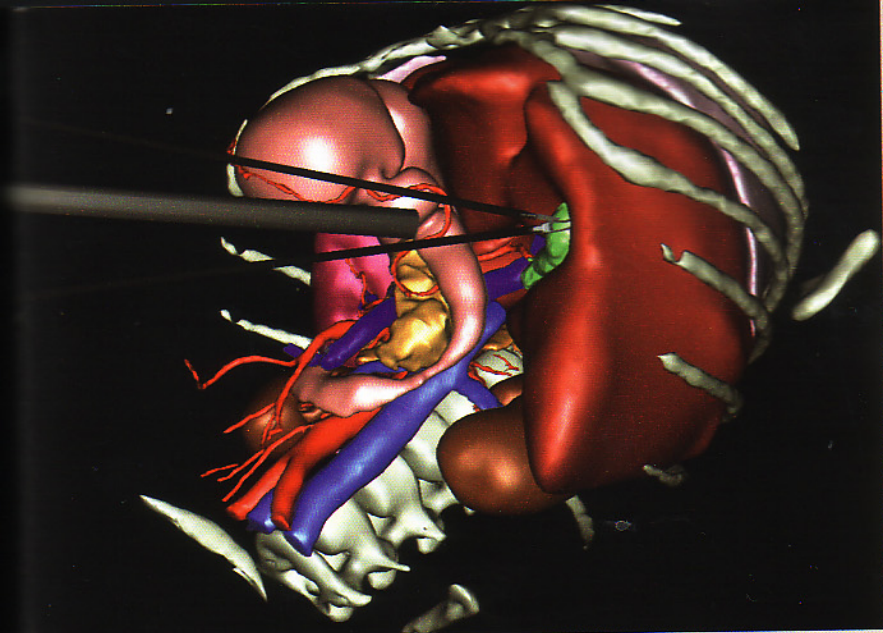
→ règle des "3R" énoncée en 1959 par le zoologiste William Russel et le microbiologiste Rex Burch. Trois "R" pour "remplacer", "réduire", "raffiner". Car tel est le chemin à suivre désormais pour établir un compromis entre notre besoin d'expérimenter afin de faire progresser les connaissances et notre aversion à devoir, pour ce faire, maltraiter des animaux nous apparaissant toujours plus proches de nous.

La première voie consiste à remplacer l'animal par des modèles non vivants. "*Dès qu'une technique scientifique permet de mettre au point une méthode alternative à l'expérimentation animale, elle est employée*", assure Charles Pilet, président honoraire de l'Académie nationale de médecine. *La règle étant toutefois que la méthode alternative ait été validée au préalable par une expérimentation di-*

recte sur l'animal." La mise en œuvre des cultures cellulaires a ainsi fait exploser la virologie dans les années 1950. De nombreux vaccins (contre la poliomyélite ou la fièvre aphteuse, par exemple) sont désormais obtenus sans l'inoculation des animaux. Des méthodes *in vitro*, voire *in silico* (modèles informatiques), permettent aussi, dans certaines circonstances, de se passer des animaux. Tandis que l'utilisation des techniques d'imagerie médicale limite les douleurs associées à l'expérience (voir encadré). "*Les progrès de la technologie scientifique ont été les grands responsables de l'économie des animaux*", estime Charles Pilet. Pour autant, la technique a ses limites : "*Une cellule en soi n'est rien,*



< Les associations antivivisectionnistes se mobilisent pour protester contre la souffrance animale. Leur détermination est d'autant plus virulente que l'animal est "familier".



< La simulation est, notamment, utilisée en chirurgie.

Les méthodes physico-chimiques

Elles ont recours à des instruments de mesure ou des substances non biologiques. Exemple : un gel translucide nommé (Eytex) qui devient vitreux au contact des substances irritantes. Le degré d'opacité, et donc de toxicité, est évalué par spectrophotométrie. Un autre test utilise des cellules saines ayant absorbé une teinture rouge neutre qu'elles laissent s'échapper lorsqu'elles sont endommagées. La quantité de teinture libérée (donc le degré d'irritation) est ensuite mesurée par spectrophotométrie. Toujours dans ce domaine, un instrument, le microphysiomètre, détecte des changements infimes qui surviennent dans le métabolisme cellulaire en présence d'une substance étrangère. **K.B.**

2006 par l'Ecvam), prédisent l'irritation de la peau soumise à un produit donné et évite les tests sur les lapins. Leur cornée est aussi épargnée par la mise au point de cornées artificielles. Ces tissus sont de plus en plus utilisés en cosmétologie.

Les méthodes *in silico*, sur ordinateur

Modélisations numériques et analyses statistiques peuvent prévoir les propriétés de nouvelles molécules en s'appuyant sur les données obtenues avec des molécules chimiquement proches et précédemment testées *in vivo* ou *in*

vitro. Cette approche établit le lien entre la structure des molécules et leur activité. Les résultats doivent être ensuite confirmés par des études chez l'animal. L'enseignement de la physiologie et des gestes chirurgicaux utilise des simulations informatiques interactives.

c'est sa participation dans l'organisme entier qui compte, rappelle-t-il. C'est pourquoi prétendre que recourir aux cultures cellulaires permet de se passer de l'expérimentation animale n'est pas réaliste. A noter, aussi, que "remplacer" peut aussi signifier, dans certains cas, utiliser des organismes considérés comme moins complexes, tels que bactéries, levures, champignons.

RÉFLEXE ANTHROPOMORPHIQUE

Deuxième règle : en l'absence de méthode alternative, les chercheurs se doivent au moins de réduire au maximum le nombre d'animaux participant à l'expérience, tout en respectant les critères statistiques pour que les résultats obtenus soient significatifs. Enfin, le dernier R, le plus sensible, est le "raffinement" : il s'agit de réduire le caractère douloureux de l'expérimentation par l'emploi d'anesthésiques et d'analgésiques, ou encore en fixant

des seuils d'arrêt de l'expérimentation lorsqu'un certain stade de la maladie est franchi. Un idéal qui, toutefois, ne peut être atteint lorsque l'objet d'étude est la douleur elle-même... "On ne peut faire l'économie de l'expérimentation animale si l'on veut comprendre et soulager la douleur chez l'homme, comme d'ailleurs chez l'animal, constate Bernard Calvino, neurophysiologiste à l'Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle. Ce qui n'empêche que nous considérons les animaux comme des êtres sensibles et non des objets." Or, c'est précisément parce que l'homme leur reconnaît la faculté de souffrir

comme lui que les animaux peuvent ici servir de modèle. Cruelle ironie.

Mais en dehors des connaissances sur la sensibilité des animaux, il apparaît aussi que plus la science utilise des animaux proches de l'homme dans la phylogénie des espèces, plus sévit l'anthropomorphisme, et particulièrement envers les primates. "Il est certain que le cerveau du primate est beaucoup plus évolué que celui du →

**"Le concept de l'animal-
être sensible a aujourd'hui
détrôné la vieille concep-
tion de l'animal-objet"**

GEORGES CHAPOUTHIER, BIOLOGISTE ET PHILOSOPHE
AU CNRS (UNIV. PIERRE-ET-MARIE-CURIE)



➤ Les conditions de vie des animaux de laboratoire sont strictement réglementées. Des inspecteurs vétérinaires effectuent des contrôles.

→ rat ou du chat, remarque Bernard Calvino. Mais le fait que les primates soient bipèdes, et qu'ils aient un faciès tel que leur regard soit frontal, ne peut pas ne pas jouer dans ce réflexe anthropomorphique." La question de l'emploi des primates pour la recherche est de fait la plus polémique, et celle qui a suscité les actions les plus violentes de la part d'associations antivivisectionnistes. En septembre 2007, le Parlement européen a d'ailleurs adopté une déclaration écrite demandant "à mettre fin à l'utilisation des grands singes" (actuellement aucun n'est soumis à une expérimentation) et "d'établir un calendrier en vue de remplacer l'utilisation de tous les primates". Une déclaration qui a suscité une levée de bouclier de la communauté scientifique. "Arrêter toute expérimentation sur les primates reviendrait à mettre en stand by les recherches sur le sida, la maladie d'Alzheimer, ou encore la maladie de Parkinson, prévient Fanélie Wanert, directrice adjointe du Centre de primatologie, à Strasbourg. C'est un choix de société délicat."

Malgré cette prise de conscience de la sensibilité des animaux, et l'énoncé de la règle des 3R des années 1950, les progrès dans les pratiques expérimentales ne se sont véritablement



concrétisés qu'à la fin des années 1980. "L'évolution des mentalités, autant chez le public que chez les chercheurs, est liée à une sensibilité individuelle plus grande à la douleur en général", considère Jean-Luc Guichet, philosophe et membre du Comité d'éthique en expérimentation animale de Paris. Depuis 1987, c'est une directive européenne qui encadre en France l'expérimentation animale (voir encadré ci-dessous). Tout du moins l'expérimentation sur les vertébrés. Même si, "d'un point de vue philosophique ou éthique, il n'y a aucune justification

pour distinguer invertébrés et vertébrés", remarque Bernard Calvino. D'autant plus que "certains invertébrés, tel que les pieuvres, ont des capacités cognitives et sensibles supérieures à celles de nombreux vertébrés", précise Georges Chapouthier.

UNE TRADITION ANGLAISE

Cette directive européenne a essentiellement émergé sous la poussée des pays d'Europe du Nord. Et particulièrement de l'Angleterre, qui héberge une longue tradition "antivivisectionniste" et de respect des animaux, et dis-

EN FRANCE, L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE EST ENCADRÉE

En Europe, la réglementation stricte de l'expérimentation animale est en cours de révision. Elle repose sur la directive 86/609/CEE concernant "la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifi-

ques" du 24 novembre 1986. Cette législation vise à réduire au minimum le nombre d'animaux utilisés et leurs possibles souffrances. Selon l'article 7, une expérience ne peut être conduite que si elle est nécessaire et qu'il n'existe aucune al-

ternative scientifique-ment acceptable. Dans le cas où le recours à l'animal est indispensable, trois conditions doivent être remplies. L'animal utilisé doit provenir d'un élevage autorisé (art. 15) et ne pas appartenir à une espèce protégée (art. 4).

Deuxième condition : les expériences ne peuvent être menées que par des "personnes compétentes autorisées" (art. 7). En France, l'autorisation est délivrée par le ministère de l'Agriculture au responsable scientifique directeur de l'expérimenta-



"L'interrogation éthique excède le bien-être de l'animal dans sa cage et les modalités de l'expérience"

FLORENCE BURGAT, PHILOSOPHE À L'INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE (INRA)



gionaux ont été mis en place par les grands établissements publics de recherche. Leur objectif? Evaluer les protocoles expérimentaux en termes de bénéfice pour l'homme rapporté à la contrainte pour l'animal, et vis-à-vis de l'application de la règle des 3R. Consultatif, l'avis de ces comités d'éthique pourrait devenir obligatoire, là encore sous la pression de l'Europe.

Les mentalités ont-elle réellement évolué dans les laboratoires? "Certainement pas, assène Robert Dantzer,

avec le rôle des animaux dans leurs recherches. Mais pour Florence Burgat, philosophe à l'Inra, "quand un expérimentateur se demande s'il a bien anesthésié les animaux, cela relève plutôt de la bonne pratique de laboratoire que de l'interrogation éthique, qui, elle, excède le bien-être de l'animal dans sa cage et les modalités de l'expérience".

Une évolution liée à une sensibilité individuelle plus grande à la douleur

pose de textes de lois protégeant les animaux remontant au XIX^e siècle (comme le "Cruelty to Animal Act" de 1835). En pratique, la réglementation encadre par exemple l'origine des animaux, qui doivent provenir d'élevage, leurs conditions d'hébergement, et la formation des chercheurs préalable à l'obtention d'une autorisation. "Il faut se souvenir qu'au début des années 1980, on employait encore en France des chimpanzés vivants pour réaliser des crash tests de voiture!", rappelle Jean-Luc Guichet. Signe des temps, depuis 2002, des comités d'éthiques ré-

psychobiologiste. *Quand les expérimentateurs estiment la douleur inadmissible, c'est surtout parce qu'elle perturbe le résultat... En l'absence de toute formation, les chercheurs se contentent de se plier à la réglementation, très souvent vécue comme une contrainte.* Ce que ne confirme pas une enquête de la revue *Nature* (2006) auprès d'un large échantillon d'expérimentateurs (anonymes): seuls 13% considèrent trop stricte la réglementation. Enquête qui montre par ailleurs que 81% des expérimentateurs n'ont pas de problèmes éthiques

Selon la philosophe, toute la difficulté avec l'expérimentation animale est qu'elle est paradoxale. "D'un côté, pour que l'expérimentation animale soit valide, il faut postuler une identité physique et psychologique entre des espèces animales et l'homme. Mais en même temps, cette identité doit être niée pour que l'expérimentation soit moralement acceptable." Tel est bien le paradoxe de l'expérimentation animale, paradoxe qui se pose avec d'autant plus d'acuité que la science repousse chaque jour les compétences des non-humains. ■

PAR UNE DIRECTIVE STRICTE

tion. Troisième condition: l'expérimentation doit assurer des conditions de vie appropriées, avec le moins d'animaux possible et le minimum de douleurs (art. 19). Le respect de ces règlements est contrôlé par les inspecteurs vétérinaires. La

révision en cours de la directive 86/609/CEE vise notamment à augmenter le bien-être des animaux. Après consultation de l'opinion publique en 2006 (42 000 Européens ont répondu à un ques-

tionnaire en ligne), le nouveau texte de la directive sera rendu public dans le courant de l'année. **K.B.**

Pour en savoir plus:
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/revision_en.htm

> William Russel et Rex Burch ont initié dès 1959 l'encadrement de l'expérimentation animale.

