

## Les modèles animaux sont essentiels à la recherche biologique : questions et perspectives

« La recherche sur des modèles animaux appropriés, conçus avec soin, bien caractérisés et contrôlés restera pour longtemps encore une étape essentielle pour les découvertes fondamentales, pour tester les hypothèses au niveau de l'organisme et pour valider les données humaines. »

**Françoise Barré-Sinoussi**, INSERM & Unité de Régulation des Infections Rétrovirales, Institut Pasteur, 75724 Paris, France

**Xavier Montagutelli**, auteur pour correspondance : Animalerie Centrale, Institut Pasteur, 75724 Paris, France  
xavier.montagutelli@pasteur.fr

L'utilisation d'animaux à des fins scientifiques est une pratique ancienne en recherche biologique et médicale et elle fait l'objet de débats récurrents dans nos sociétés. Les remarquables similitudes anatomiques et physiologiques entre les hommes et les animaux, et en particulier les mammifères, ont incité les chercheurs à étudier de nombreux mécanismes et à évaluer les nouveaux traitements sur des modèles animaux avant d'appliquer leurs découvertes à l'homme. Cependant tous les résultats obtenus sur des animaux ne sont pas directement transposables à l'homme, et cette observation est mise en avant par ceux qui réfutent toute valeur à la recherche animale. Parallèlement, la place des animaux dans nos sociétés modernes est souvent débattue, et en particulier le droit d'utiliser des animaux au bénéfice de l'homme quand il y a la possibilité que les animaux en souffrent. Ces deux aspects sont souvent mélangés dans des arguments confus qui n'aident pas le citoyen ou le politique à avoir une vision claire de la question. Ce fut le cas en particulier pendant l'évaluation de l'Initiative Citoyenne Européenne (ICE) « Stop Vivisection » récemment présentée à la commission européenne [1].

Les humains et les autres mammifères sont des organismes très complexes dans lesquels les organes assurent des fonctions physiologiques distinctes de façon très intégrée et régulée. Les interactions mettent en jeu un réseau complexe d'hormones, de facteurs circulants et de cellules ainsi que des échanges entre cellules dans tous les compartiments. Les biologistes étudient les organismes à de multiples niveaux : molécules, cellules, organes, fonctions physiologiques, en bonne santé ou malades. Tous ces niveaux doivent être étudiés pour décrire et

comprendre complètement les mécanismes en jeu. Les deux, dans certains cas les trois premiers niveaux d'organisation, peuvent être étudiés *in vitro* (par exemple en culture cellulaire). Ces techniques sont devenues très sophistiquées pour reproduire les complexes structures 3D des tissus. Elles représentent des avancées scientifiques majeures qui ont remplacé l'utilisation d'animaux. Mais par ailleurs, l'exploration des fonctions physiologiques et des interactions systémiques entre organes ne peut être réalisée que sur des organismes complets. C'est par exemple le cas pour la plupart des régulations hormonales, pour la dissémination des micro-organismes à l'occasion de maladies infectieuses, pour l'influence des micro-organismes sur les défenses immunitaires ou pour le développement des fonctions du cerveau. Dans ces nombreux cas, aucun modèle *in vitro* n'est actuellement disponible pour reproduire complètement ces interactions, et des études sur les humains et les animaux sont encore nécessaires. Des hypothèses et des modèles peuvent émerger d'études *in vitro* mais ils doivent être testés et validés sur un organisme complet, sinon ils restent spéculatifs. Les scientifiques sont bien loin de pouvoir prédire le fonctionnement d'un organisme complexe à partir de l'étude de cellules, tissus et organes séparés. Aussi, et en dépit des arguments avancés par les promoteurs de l'ICE, les études sur animaux ne peuvent pas être complètement remplacées par des méthodes *in vitro*, et elles ne sont pas près de pouvoir l'être.

Les modèles animaux ont été utilisés pour aborder une grande variété de domaines scientifiques, depuis la recherche fondamentale jusqu'au développement et à l'évaluation des nouveaux vaccins ou médicaments. L'utilisation d'animaux s'appuie non

seulement sur les nombreuses similarités biologiques observées chez la plupart des mammifères, mais aussi sur le fait que les maladies humaines affectent souvent d'autres espèces animales. C'est en particulier le cas pour la plupart des maladies infectieuses mais aussi pour des maladies très communes comme le diabète de type I, l'hypertension, les allergies, le cancer, l'épilepsie, les myopathies et beaucoup d'autres. Non seulement ces maladies sont partagées mais les mécanismes sont aussi tellement proches que 90% des médicaments vétérinaires utilisés pour soigner les animaux sont identiques ou très proches de ceux utilisés pour soigner les humains. De nombreuses avancées majeures en recherche fondamentale ou médicale ont été possibles grâce aux observations et aux essais sur modèles animaux. La plupart des vaccins qui sauvent des millions de vies humaines et animales chaque année ont été développés avec succès en utilisant des modèles animaux. Le traitement du diabète de type I par l'insuline a été pour la première fois démontré chez le chien par Banting et McLeod qui ont reçu le Prix Nobel en 1921 [2]. Les thérapies cellulaires qui utilisent des cellules souches pour la régénération tissulaire ont été mises au point et testées sur des animaux [3]. De nombreuses techniques chirurgicales ont été élaborées et améliorées sur diverses espèces animales avant d'être utilisées chez l'humain. Les découvertes dans lesquelles les animaux ont joué un rôle crucial sont très variées et ont abouti à de nombreux Prix Nobel.

Il faut cependant noter que les résultats obtenus chez des animaux ne sont pas nécessairement confirmés par les études chez l'homme. Plusieurs raisons peuvent être évoquées. Tout d'abord, malgré la grande similitude, il y a des différences entre une espèce animale donnée et l'humain. Par exemple, même si plus de 95% des gènes sont homologues entre la souris et l'humain, il y a des différences entre les membres des familles de gènes, dans les redondances entre gènes et dans la régulation fine des niveaux d'expression des gènes. Ces différences génétiques se traduisent en différences physiologiques qui sont de mieux en mieux décrites et comprises. Alors que certaines personnes comme les promoteurs de l'ICE utilisent ces différences pour réfuter la valeur des modèles animaux, beaucoup y compris nous et beaucoup d'autres œuvrons avec énergie pour le progrès des connaissances et de la compréhension de ces différences et pour leur prise en compte dans les protocoles expérimentaux et

l'interprétation des résultats [4]. De plus, ces différences peuvent donner l'opportunité de découvrir de nouveaux mécanismes et d'imaginer de nouvelles thérapies.

La seconde raison tient aux variations génétiques et physiologiques internes à chaque espèce ou entre espèces très proches. Le souris de laboratoire ont été développées en tant que lignées consanguines qui sont de constitution génétique très homogène pour augmenter la reproductibilité des résultats et la puissance statistique des expériences. Les rapports concernant les modèles animaux de situations humaines évoquent souvent « le modèle souris de... » et se réfèrent en fait à des observations réalisées sur un fonds génétique donné. Or souvent la symptomatologie variera si on change de lignée de souris. Un exemple frappant est donné par une étude publiée dans le magazine *Science* en novembre 2014 par une équipe qui a décrit que certaines lignées de souris étaient totalement résistantes au virus Ebola, alors que d'autres mouraient sans symptômes et enfin que d'autres développaient une fièvre hémorragique fatale [5]. Un autre exemple est la différence de réponse au SIV, le virus du singe homologue du HIV de l'homme, entre le macaque Rhésus qui développe le SIDA simien et les singes mangabey qui ne développent aucun symptôme en dépit de taux circulants de virus élevés [6]. De telles variations reproduisent en fait la variété des symptômes observés chez les patients humains. Ces exemples illustrent la façon dont il faut appréhender les modèles animaux : aucun modèle animal ne peut à lui seul reproduire une maladie humaine donnée qui se présente selon des formes différentes chez les patients, mais les différences entre lignées ou espèces créent une opportunité sans égale de comprendre le développement de la maladie et les différences de réponses de l'hôte, et finalement de découvrir un traitement.

La deuxième question liée à l'utilisation des animaux pour des raisons scientifiques est la protection animale et le bien-être. C'est le champ d'application de la directive européenne 2010/63/UE, qui a établi le cadre réglementaire de toute la recherche animale. Les scientifiques ont reconnu depuis des décennies l'importance de prendre pleinement en compte les trois principes fondamentaux [7] qui sont devenus la colonne vertébrale de la directive européenne. Premièrement les animaux ne doivent pas être utilisés s'il existe des approches expérimentales non basées sur des animaux, aussi pertinentes et fiables. Deuxièmement

le nombre d'animaux utilisés doit être le minimum qui permette de conclure. Troisièmement tout doit être mis en œuvre pendant l'expérimentation pour diminuer tout dommage infligé aux animaux. Ces principes connus comme la règle des trois R pour Remplacement, Réduction et Raffinement sont devenus le standard à partir duquel tout protocole mettant en œuvre des animaux est évalué.

La recherche animale est conduite dans le respect des exigences réglementaires qui couvrent l'inspection et l'agrément des locaux, la formation et la compétence du personnel qui conçoit les projet d'étude, qui réalise les procédures sur les animaux et qui soigne les animaux, l'autorisation obligatoire de chaque projet par une autorité compétente sur la base d'une évaluation éthique réalisée par un comité d'éthique animale. Les critères d'évaluation sont basés sur la règle des 3Rs et une analyse coût-bénéfice qui évalue si les dommages éventuels imposés aux animaux, qui doivent être réduits au niveau le plus bas possible, sont compensés par des progrès significatifs en termes de connaissance en santé humaine ou animale. La réglementation impose que les comités d'éthique incluent des membres concernés par la protection animale et non impliqués dans la recherche animale. En réponse à l'ICE, la Commission européenne a souligné dans une déclaration diffusée le 3 juin 2015 <sup>[8]</sup> que l'expérimentation animale reste importante pour améliorer la santé humaine et animale. En même temps, elle est engagée dans la promotion du développement et de la validation des approches non basées sur l'animal et dans le renforcement de l'application de la règle des 3Rs par tous les intervenants y compris la communauté scientifique. L'Europe a par conséquent mis en œuvre un des cadres réglementaires les plus stricts pour la protection des animaux utilisés en recherche.

Les plus grands défis rencontrés par la recherche biomédicale moderne concernent entre autres les maladies complexes et multifactorielles comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies infectieuses, les désordres neurodégénératifs, les maladies liées au vieillissement, pour lesquelles l'ensemble des approches expérimentales sont

indispensables du fait de leur complémentarité : biochimie, génomiques, culture cellulaire, modélisation informatique, modèles animaux et études cliniques. La recherche sur des modèles animaux appropriés, conçus avec soin, bien caractérisés et contrôlés restera longtemps encore une étape essentielle pour les découvertes fondamentales, pour tester les hypothèses au niveau de l'organisme et pour valider des données humaines. Les modèles animaux doivent sans cesse être améliorés pour être plus fiables et plus informatifs. De même la protection animale doit être prise en compte en permanence. Ces deux objectifs, loin d'être antagonistes, doivent être ancrés dans une science de haute qualité.

---

1 The European Citizens' Initiative – Stop vivisection. <http://ec.europa.eu>

2 Nobelprize.Org – The discovery of insulin. [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

3 Klug MG, Soonpaa MH, Koh GY, Field LJ. Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J. Clin. Invest.* 98(1), 216–224 (1996).

4 Ergorul C, Levin LA. An example on glaucoma research: solving the lost in translation problem: improving the effectiveness of translational research. *Curr. Opin. Pharmacol.* 13(1), 108–114 (2013).

5 Rasmussen AL, Okumura A, Ferris MT et al. Host genetic diversity enables ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance. *Science* 346(6212), 987–991 (2014).

6 Liovat AS, Jacquelin B, Ploquin MJ, Barre-Sinoussi F, Muller-Trutwin MC. African non human primates infected by SIV – why don't they get sick? Lessons from studies on the early phase of non-pathogenic siv infection. *Curr. HIV Res.* 7(1), 39–50 (2009).

7 Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. Methuen, London, UK (1959).

8 European Commission – Annex to the communication from the commission on the European Citizen's Initiative, 'Stop Vivisection'. <http://ec.europa.eu>