# RECHERCHE ANIMALE

# Pourquoi est-elle encore essentielle ?

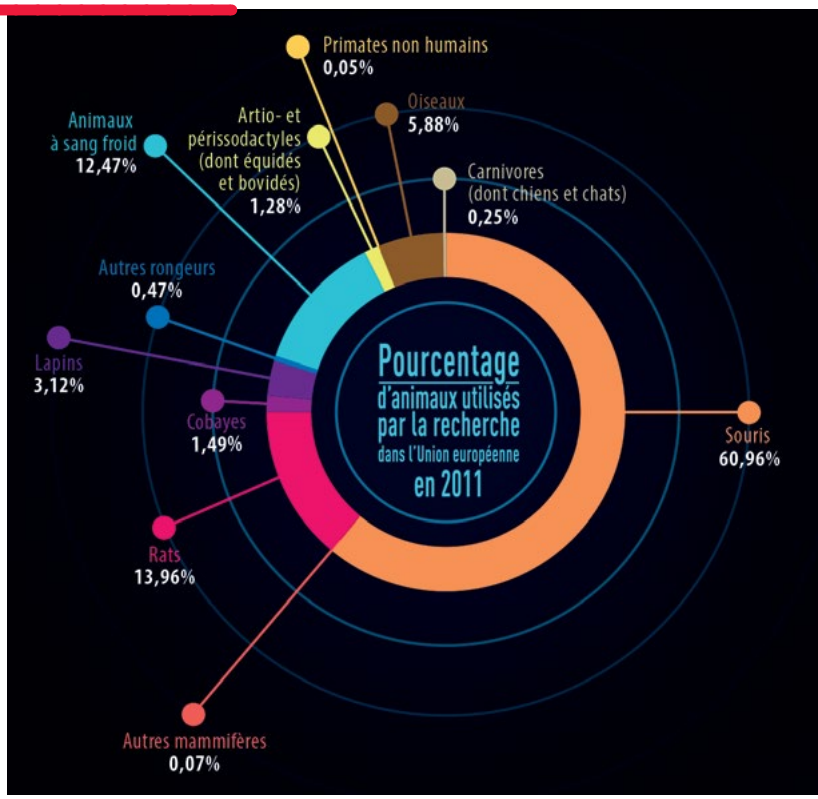
© WESTEND 61 / GMBH/ALAMY

**La recherche sur l'animal n'a jamais été aussi strictement encadrée, l'éthique étant au cœur de tous ces projets scientifiques. Pourtant, à coup d'images chocs et de slogans percutants, les mouvements contre la recherche animale se font de plus en plus entendre dans les médias. Leur crédo : il faut faire sans ! Mais qu'en est-il exactement ? Est-ce réellement possible d'y déroger ? Les scientifiques, également soucieux de la question, l'assurent : pour l'instant, si on veut continuer à soigner l'Homme – et l'animal –, on ne peut s'en passer. En revanche, ils soulignent aussi la nécessité de la limiter au maximum, de tenir compte du bien-être animal et de développer des solutions alternatives solides.**

Dossier réalisé par Françoise Dupuy Maury

# Recherche animale, que dit la loi ?

**Hébergement, protocole scientifique, suivi sanitaire, la directive européenne de 2010 sur l'expérimentation animale, transposée en droit français en 2013, ne laisse aucune part à l'approximation. Présentation de ce cadre légal très strict.**




© INSERM / ALEXANDRA PINCI

En 2010, selon un sondage Eurobaromètre, 66 % des Européens et Turcs interrogés approuvent l'expérimentation animale sur les souris, alors qu'ils ne sont que 44 % à l'accepter pour les chiens et les singes. La même année, l'Union européenne adopte une nouvelle directive (2010/63/UE) visant à mieux encadrer et protéger les animaux utilisés à des fins expérimentales et éducatives ; une directive transposée en droit français le 1er février 2013. Malgré cette avancée, deux ans plus tard, l'Initiative citoyenne européenne (ICE) « Stop Vivisection » recueille un peu plus d'un million de signatures. Son objectif : l'interdiction de l'expérimentation animale. Mais une initiative finalement déboutée par la Commission européenne. En effet, « *la directive 2010/63/UE énonce que l'objectif final est l'élimination progressive de l'expérimentation animale, mais elle reconnaît que l'utilisation d'animaux reste nécessaire pour parvenir à la réalisation de cet objectif* », indique alors la Commission qui précise dans la foulée que : « *Cette directive a modernisé et continué d'harmoniser les règles qui régissent l'utilisation des animaux dans l'Union, conformément aux normes mondiales les plus sévères et, de ce fait, elle a considérablement augmenté le bien-être des animaux utilisés dans le cadre de la recherche et de l'expérimentation scientifiques* ».

Autrement dit, en Europe, l'expérimentation animale n'a jamais été aussi strictement encadrée. Pas question donc de mener ce type de recherches sur un bout de paillasse, dans un recoin obscur de laboratoire. De fait, « *la prise de conscience du bien-être animal au sein des équipes de recherche a considérablement évolué ces dernières années,* assure Brigitte Rault (☛), vétérinaire et responsable du Bureau de l'expérimentation animale (BEA) de l'Inserm. *Or, si la réglementation actuelle s'est mise en place suite à une pression sociale, il faut souligner qu'elle répond aussi à une évolution des mentalités et des pratiques des scientifiques eux-mêmes. Et malgré ses contraintes, elle est acceptée par tous les acteurs de l'expérimentation animale.* »

Concrètement donc, que dit la loi ? En France, « *la transposition de la directive européenne a donné lieu au décret 2013-118 du Code rural et à cinq arrêtés*

## Un garant des bonnes pratiques d'expérimentation

Le bureau de l'expérimentation animale de l'Inserm est chargé de promouvoir les bonnes pratiques et de s'assurer de la situation réglementaire des acteurs de l'expérimentation animale. Cela signifie qu'il centralise les demandes d'agrément des structures qui accueillent les animaux. Par ailleurs, il a un rôle de conseil lors de l'implantation d'une structure, dans la gestion de problèmes de sécurité éventuels, dans la prise en charge sanitaire des animaux. Il délivre également des formations sur le bien-être animal et sur la chirurgie. Enfin, il intervient pour défendre les intérêts de la recherche menée à l'Inserm auprès de la Commission nationale de l'expérimentation animale (CNEA).

### Initiative citoyenne européenne

Grâce à la collecte d'un minimum d'un million de signatures issues au moins d'un quart des pays membres de l'Union européenne, un comité de citoyens européens peut demander à la Commission européenne de modifier des directives ou d'en rédiger de nouvelles.

☛ **Brigitte Rault :** Bureau de l'expérimentation animale Inserm – Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière


- Eurobaromètre Spécial 340, « La science et la technologie », juin 2010, http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_340_fr.pdf
- 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, http://ethique.ipbs.fr/directive2010_63_UE.pdf
- http://www.stopvivisection.eu
- Communication de la Commission sur l'initiative citoyenne européenne « Stop Vivisection », 3 juin 2015, http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/3/2015/FR/3-2015-3773-FR-F1-1.PDF
- Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, JORF n° 0032 du 7 février 2013, page 2199, texte n° 24, https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027037840&categorieLien=id

## Recherche animale en Europe

**Les rongeurs et les lapins constituent la grande majorité des animaux utilisés pour la recherche, avec un pourcentage de 80 %. Les animaux à sang froid, c'est-à-dire les reptiles, les amphibiens et les poissons, représentent 12,4 %, suivis par les oiseaux avec 5,9 % et les artiodactyles et périssodactyles avec 1,2 %. Enfin, viennent les carnivores avec seulement 0,25 % et les primates non humains avec 0,05 %.**

*d'application* », indique Brigitte Rault. Ceux-ci s'appliquent à tous les vertébrés non humains et aux céphalopodes comme les pieuvres, les calmars, les seiches, et régissent toutes les étapes de l'expérimentation. De l'élevage au devenir des animaux en fin de recherche, rien n'est laissé au hasard. Les installations qui hébergent des animaux à des fins de travaux scientifiques doivent être, en outre, agréées par arrêté préfectoral. Cela concerne les établissements dans lesquels sont menées les expérimentations, mais aussi les éleveurs et les fournisseurs spécialisés. Par ailleurs, les personnes en contact avec les animaux ont l'obligation d'être formées. Les formations doivent être approuvées par le ministère de l'Agriculture et répondre à un programme défini réglementairement. « *Elles concernent les personnes en charge des soins quotidiens, celles qui manipulent les animaux, y compris les étudiants ce qui a nécessité de les inclure dans leur cursus, et les concepteurs de projets. À cela s'ajoute un module complémentaire pour les interventions chirurgicales sur l'animal,* précise Brigitte Rault. *De plus, les personnels doivent être accompagnés dans leur pratique jusqu'à l'acquisition de la maîtrise des gestes et continuer à se former régulièrement au fil de leur carrière.* »

> ***“ La réglementation répond à une évolution des mentalités et des pratiques des scientifiques eux-mêmes „***

## La règle des 3R

Enfin, tout projet scientifique utilisant des animaux, sans exception, doit être autorisé par le ministère de la Recherche. Pour obtenir cette autorisation délivrée pour une durée maximale de 5 ans, le responsable du projet dépose une saisine auprès du ministère qui la transmet pour évaluation au Comité d'éthique en expérimentation animale dont dépend l'établissement où le projet sera mis en œuvre. Le Comité a alors 40 jours pour rendre son avis et pour échanger avec le porteur du projet, afin d'adapter certains points si besoin. Ce dossier, appelé par les experts une demande d'Autorisation de projet utilisant des animaux à des fins scientifiques (Apafis), décrit non seulement par le menu l'ensemble du protocole, mais il demande également une justification de chacun des choix expérimentaux. Et, avant toute chose, il s'agit de démontrer la stricte nécessité de cette expérimentation et l'absence de protocole alternatif. Il faut ensuite justifier le choix de l'espèce et le nombre d'animaux concernés. Enfin, le dernier volet du dossier de saisine porte sur le protocole détaillé que chaque animal va suivre. En outre, il y est spécifiquement demandé « *les moyens pour remédier à la souffrance* » et les « *critères d'arrêt par rapport à celle-ci* ».

Le dossier est donc très technique mais, sur le fond, il doit répondre à la règle des 3 R – Réduire, Raffiner, Remplacer – qui a été élaborée en 1959 par deux scientifiques anglais, le zoologiste William M. S. Russell et le microbiologiste Rex L. Burch. En effet, aujourd'hui, c'est au travers de cette règle ternaire, qui est le socle de la démarche éthique de l'expérimentation animale, que sont étudiés les projets scientifiques.

## 1/ Réduire

Par « Réduire », on entend utiliser moins d'animaux, ce qui implique de se limiter aux expérimentations indispensables, et de choisir le bon modèle et le nombre adéquat d'animaux. « *Pour choisir le modèle le plus* ▶▶

# Dates clés

**1947 Code Nuremberg :** le consentement éclairé est obligatoire pour mener des recherches chez l'Homme

**1959 Règle des 3R :** Réduire, Raffiner, Remplacer

**1964 Déclaration d'Helsinki :** introduction des principes éthiques dans la recherche menée chez l'Homme

**1968 Autorisation par décret des expériences** ou recherches scientifiques ou expérimentales sur les animaux

**10 juillet 1976** L'animal est **« un être sensible » dans le Code rural**

**1986 Directive européenne** sur l'expérimentation animale

**1989** Création de la **Commission nationale de l'expérimentation animale**

**2001** Création des **Comités éthiques**

**2005** Création du **Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale**

**2009** Publication de la **Charte nationale de l'expérimentation animale**

**2010 Directive européenne** sur l'expérimentation animale

**2013 Transposition de la directive européenne** dans le Code rural français

**2014** L'animal est **« un être sensible » dans le Code civil**

**Fin 2016 Conférence européenne** sur les méthodes d'expérimentation non animale

**Fin 2017 Révision** de la directive européenne

Methuen *et al. The principles of humane expérimental technique*, Londres, 1959

☛ **Thierry Galli :** ITMO Biologie cellulaire, développement et évolution ; unité 894 Inserm – Université Paris-Descartes, Centre de psychiatrie et neurosciences ; unité 950 Inserm/CNRS - Université Paris-Diderot Paris 7
☛ **Ivan Balansard :** UMS3537 CNRS CE2F-PRIM – Institut de neurosciences de la Timone – Aix-Marseille Université, Bureau de l'expérimentation animale du CNRS
☛ **Roger le Grand :** unité 1184 Inserm/CEA – Université Paris-Sud 11
☛ **Susana Gomez :** unité 1141 Inserm – Université Paris-Diderot Paris 7, Neuroprotection du cerveau en développement
☛ **Bruno Verschuere :** Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche

▶▶ *pertinent, les chercheurs peuvent s'appuyer notamment sur le Réseau d'études fonctionnelles chez les organismes modèles (réseau Efor)* », indique Brigitte Rault. Ce réseau français recense les espèces disponibles, 35 à ce jour qui vont de la souris au poisson-zèbre, en passant par le ver nématode, la lamproie ou la mouche à vinaigre, la célèbre drosophile. Pour chacun, y sont indiquées les recherches dans lesquelles ils sont utilisés, ainsi que les laboratoires et les plateformes qui les prennent en charge. Concernant le nombre d'animaux, il s'agit de définir le seuil minimal qui permettra d'obtenir des résultats interprétables. Une règle à laquelle tous les chercheurs adhèrent car, comme le souligne Thierry Galli (☛), directeur de l'Institut thématique multi-organisme d'Aviesan Biologie cellulaire, développement et évolution : « *L'expérimentation animale est souvent complexe à mettre en œuvre, longue et coûteuse* ». Il n'y a donc aucun intérêt à utiliser plus d'animaux que nécessaire même si en France, en 2010, leur nombre s'élevait à 2,2 millions.

## 2/ Raffiner

« Raffiner » a pour objectif de réduire au maximum l'inconfort de l'animal tout au long de sa vie, y compris quand il est indispensable de l'euthanasier. « *Ainsi, l'hébergement doit être le plus respectueux possible du bien-être de l'animal,* explique Ivan Balansard (☛), vétérinaire et responsable du Centre d'exploration fonctionnelle et de formation en primatologie (CE2F-PRIM) de Marseille et chargé de mission au bureau de l'expérimentation animale du CNRS. *C'est pourquoi les vétérinaires et les éthologues réfléchissent en permanence à l'enrichissement du milieu dans lequel vivent les animaux, à diverses méthodes de nourrissage ou à l'organisation de groupes sociaux indispensables notamment aux singes. Par ailleurs, les animaliers sont formés à détecter le stress.* » Concernant les manipulations, tous les scientifiques soulignent les progrès faits ces dernières années. Pour les analyses, l'accent est mis sur les méthodes non invasives comme par exemple « *les techniques d'imagerie de type scanner qui sont indolores et permettent de suivre les animaux dans le temps* », souligne Roger Le Grand (☛), directeur du service Immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes du CEA de Fontenay-aux-Roses. Autre illustration de cette tendance, les outils développés par l'unité Protect à l'hôpital Robert-Debré de Paris. « *Avec l'IUT de Cachan, nous avons mis au point un programme d'impression 3D de mannequins souriceaux en plastique que nous utilisons dans l'enseignement et les démonstrations,* explique Susana Gomez (☛), responsable de la plateforme d'animalerie. *Par ailleurs, grâce au dispositif PhysioPups, breveté par la plateforme NeoPhen de la même unité, nous enregistrons de manière indolore – les animaux étant placés dans une boîte bardée de capteurs – tous les paramètres vitaux des souriceaux et des ratons dès leur naissance. Dans le même esprit, pour les analyses génétiques, nous prélevons quelques poils aux animaux au lieu de les amputer au niveau de la queue ce qui est extrêmement douloureux. Bien sûr, cela a demandé de changer un peu nos habitudes et celles des chercheurs, mais c'est accepté de tous.* » Par ailleurs, « *en cas d'intervention chirurgicale, le bloc opératoire, l'anesthésie, la prise en charge de la douleur et la prévention des infections sont similaires aux pratiques d'un hôpital. De même, dans la majorité des cas, les opérations sont menées dans notre centre par un binôme vétérinaire et chercheur, associés pour certains gestes à un chirurgien* », complète Ivan Balansard. Enfin, les animaux bénéficient d'un suivi quotidien que ce soit avant, pendant ou après l'expérimentation ce qui contribue à surveiller, notamment, le stress et la douleur. Raffiner implique donc des contraintes, mais là encore, la démarche est admise de tous. Comme le rappelle le vétérinaire marseillais, « *nous* [vétérinaires, chercheurs, techniciens animaliers, ndlr.] *sommes attachés aux animaux avec lesquels nous travaillons, et les scientifiques sont de plus en plus sensibilisés à cette problématique.* » En outre, « *par obligation de gagner en qualité, les études précliniques impliquant des animaux se rapprochent de plus en plus de celles menées chez les malades* », complète Bruno Verschuere (☛), directeur opérationnel du Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche (Gircor). Enfin, « *les résultats obtenus ne seront pas scientifiquement exploitables si les animaux ne sont pas bien pris en charge,* insiste Brigitte Rault. *Autrement dit, l'éthique va de pair avec une bonne science.* »

***" En cas d'intervention chirurgicale, le bloc opératoire, l'anesthésie, la prise en charge de la douleur et la prévention des infections sont similaires aux pratiques d'un hôpital „***

**Les mannequins rongeurs sont une méthode alternative à l'expérimentation animale développée à l'Inserm, à la fois économique, éthique et réutilisable.**

© NEOPHEN (INSERM UMR1141) - IUT DE CACHAN

© ASSOCIATION WHITE RABBIT

## 3/ Remplacer

Néanmoins, même si le bien-être des animaux s'améliore, les scientifiques souhaitent à terme « Remplacer » ce type d'expérimentation, dernière branche de la règle des 3R. En la matière, l'avancée la plus sensible est le criblage à haut débit, une méthode dite *in vitro* qui consiste à tester sur des cellules un grand nombre de composés. En France, selon le Gircor, ces criblages auraient permis de faire baisser d'environ 40 % le recours aux animaux – essentiellement souris et rats – depuis les années 1990. Par ailleurs, aujourd'hui, les méthodes *in silico*, qui font intervenir la modélisation mathématique et l'informatique, se développent. Cependant, « *une cellule ne remplace pas la complexité d'un organisme complet et l'*in silico *n'est pas encore suffisamment abouti et ne le sera probablement jamais tant il repose sur des données expérimentales par essence imprévisibles* », tient à relativiser Thierry Galli. En outre, « *si l'expérimentation animale était interdite en Europe, cela signifierait qu'une grande partie de la recherche se ferait dans des pays où elle est beaucoup moins règlementée* », complète Ivan Balansard. De fait, comme le reconnaît Brigitte Rault : « *Remplacer est très difficile dans un certain nombre d'études* ». Un constat partagé par la majorité des scientifiques – qu'ils soient vétérinaires, techniciens, chercheurs ou médecins – et le législateur. Ainsi donc, l'expérimentation animale reste obligatoire dans les dernières étapes du développement des médicaments destinés aux hommes et aux animaux.

## Une retraite pour les animaux

Aux côtés de cette règle des 3R très ancienne, un quatrième R a été introduit ces dernières années : la Réhabilitation, en quelque sorte la mise à la retraite de ces animaux. Légalement, il n'y a pas d'obligation à leur trouver une structure ou une famille d'accueil, ni à les remettre en liberté. Cependant, la loi précise que cela peut être autorisé « *si l'état de santé de l'animal le permet* » et « *s'il n'y a pas de danger pour la santé publique, la santé animale et l'environnement* ». Cela permet d'encadrer une démarche dans laquelle de nombreuses équipes s'engagent grâce, notamment, à deux associations. *White Rabbit* place des lapins dans des familles d'accueil tandis que Le Groupement de réflexion et d'action pour l'animal (Graal) fait le lien entre les organismes de recherche et les structures d'accueil pour toutes sortes d'espèces. Reste un constat : la réhabilitation est loin d'être facile. « *Quand nous avons cherché à placer nos rats, nous nous sommes avant tout heurtés à une méconnaissance de ce que nous avions légalement le droit, ou pas, de faire jusqu'à ce que l'on contacte Le Graal,* reconnaît Susana Gomez. *De fait, après des mois d'investissement, un de nos animaux a été accueilli.* » Pour Ivan Balansard également en contact avec Le Graal, « *la difficulté pour les singes vient du manque de structures. En outre, avant de confier un animal, nous souhaitons visiter le refuge car nous voulons être sûrs qu'il sera bien accueilli.* »

Réduire, Raffiner, Remplacer et Réhabiliter est donc loin d'être facile à mettre en œuvre. Cependant, nul ne remet en cause ces objectifs, d'autant que la majorité des scientifiques n'ont pas attendu la nouvelle loi pour faire évoluer leurs pratiques. ■

www.white-rabbit.org

www.graal-defenseanimale.org

## Le Graal des animaux retraités

Depuis 2005, Le Groupement de réflexion et d'action pour l'animal (Graal) facilite la réhabilitation des animaux de laboratoire. Marie-Françoise Lheureux, la présidente-fondatrice, présente la démarche de l'association.

**Science&Santé : Comment est née l'idée de contribuer à réhabiliter les animaux de laboratoire ?**

**Marie-Françoise Lheureux :** En 2004, j'ai lu un article dans *Ouest-France* sur une thérapie génique mise au point grâce à des chiens malades. Je me suis dit qu'il y avait sans doute quelque chose à faire pour ce type d'animaux une fois les expériences terminées. J'ai contacté le responsable du laboratoire de Nantes, Philippe Moullier, pour lui proposer cette démarche de réhabilitation. Il a accepté et c'est comme ça qu'a débuté cette aventure en 2005.

**S&S : Concrètement, que fait Le Graal ?**

**M.-F. L. :** Nous mettons en contact les structures qui ont des animaux à placer et des refuges ou des associations susceptibles de les accueillir. Par ailleurs, nous aidons pour les démarches administratives. En l'occurrence, les laboratoires doivent obtenir les autorisations des services sanitaires du département, fournir le dossier de santé complet de l'animal et établir un contrat de cession avec la structure d'accueil. Enfin, nous bénéficions du support de 3 éthologues qui peuvent intervenir dans l'acclimatation des animaux avant et après le placement.

**S&S : Depuis 2005, avez-vous noté une évolution de la démarche ?**

**M.-F. L. :** Les laboratoires sont de plus en plus sensibilisés à la réhabilitation. Ainsi, en 2015, nous avons placé plus de 500 chiens, 50 chevaux, 30 primates et beaucoup de poissons. De plus en plus d'équipes nous sollicitent, y compris pour des rongeurs.

**S&S : Rencontrez-vous des difficultés particulières ?**

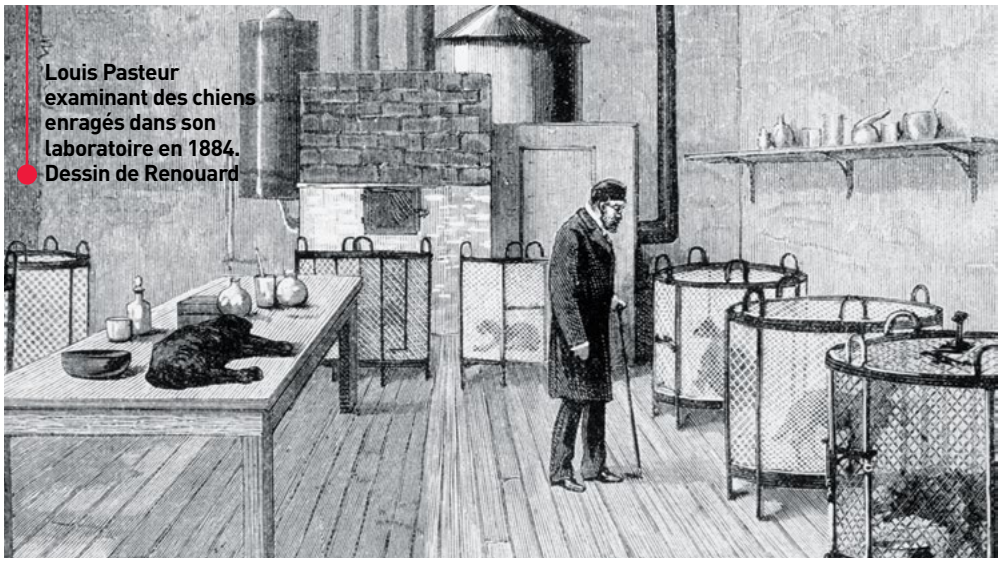
**M.-F. L. :** Pour les chiens, les chats et les chevaux, jusqu'à présent les capacités d'accueil sont suffisantes. En revanche, c'est plus compliqué pour les singes car les refuges sont peu nombreux. Nous travaillons avec trois sites en France, un en Belgique et un autre à Cardiff au pays de Galles. En outre, l'entretien revient cher, de l'ordre de 2 000 euros par an pour un singe, c'est pourquoi, nous souhaiterions que les laboratoires participent à leur prise en charge. Enfin, nous voudrions que plus d'animaux génétiquement modifiés ou ayant été traités par thérapie génique soient réhabilités. Or, les laboratoires sont réticents. D'une part, c'est très lourd administrativement et, d'autre part, ils ont peur de les confier à un tiers. Cependant, il faudrait trouver des solutions car ils sont de plus en plus nombreux.

© GRAAL

**Marie-Françoise Lheureux, présidente du Graal**

# Qu'apporte le modèle animal à la recherche ?

**Pour comprendre les maladies et développer des traitements, les chercheurs s'appuient sur l'expérimentation animale en raison de sa validité scientifique. L'objectif : s'assurer que les médicaments sont sûrs et efficaces avant de les proposer aux malades.**



Louis Pasteur examinant des chiens enragés dans son laboratoire en 1884. Dessin de Renouard

© INSTITUT PASTEUR - MUSÉE PASTEUR

**ARN**
Molécule issue de la transcription d'un gène et qui permet la synthèse d'une protéine.

**Lignées germinales**
Cellules à l'origine des gamètes, des ovocytes et des spermatozoïdes

La recherche animale n'est pas un long fleuve tranquille, mais son intérêt ne s'est pas démenti au fil de l'histoire de la médecine. Pour preuve, en 1885, Louis Pasteur met au point le vaccin contre la rage grâce à des chiens et des lapins. En 1913, le principe de l'électrocardiogramme est décrit par Willem Einthoven à l'aide de porcs. Au début des années 1980, les premières études du sida seront menées en parallèle chez les malades et les singes. En 2000, « *c'est grâce à des modèles murins qu'a été mise au point la thérapie génique pour les "bébés-bulles"* [par Marina Cavazzana (☛), Alain Fischer (☛) et Salima Hacein-Bey Abina (☛) à l'Hôpital Necker à Paris, ndlr.] », rappelle Bernard Malissen (☛), responsable du Centre d'immunophénomique (CIPHE) de Marseille.

Et aujourd'hui encore, les exemples ne manquent pas, aussi bien en matière de recherches fondamentales que cliniques, grâce à des modèles animaux très variés. Ainsi, l'équipe de Chantal Vaury-Zwiller (☛) du laboratoire de génétique, reproduction et développement (GRED) de Clermont-Ferrand étudie les « éléments transposables » (ET), de petits gènes mobiles qui représentent la moitié du génome humain et sont présents chez tous les êtres vivants dans lesquels ils ont été recherchés. « *Schématiquement, les ET peuvent se fixer dans des gènes et y provoquer des mutations néfastes à l'organisme. Mais il arrive aussi qu'ils entraînent des mutations bénéfiques qui, par exemple, permettront de mieux résister à la chaleur, à une infection, au vieillissement,* explique la chercheuse. *Ils contribueraient donc à la flexibilité du génome et à notre capacité d'adaptation. C'est pourquoi nous tentons de comprendre ce qui fait bouger ces gènes normalement silencieux.* » En l'occurrence, deux observations ont été faites. Les ET sont bloqués par un système d'ARN interférence, c'est-à-dire par des molécules d'ARN (📍) qui empêchent l'expression des gènes. Or, si ce système de régulation s'arrête, les ET sont « libérés » et envahissent le génome. Par ailleurs, des données récentes indiquent que dans des lignées germinales (📍), à un moment précis du développement, le signal qui rend les ET silencieux s'affaiblit. « *Une de nos hypothèses est que des modifications de l'environnement pourraient alors aggraver ce relâchement et expliquer certaines variations génomiques dues à des "sauts" d'ET,* complète Chantal Vaury-Zwiller. *En revanche, nous ne pouvons pas la vérifier chez l'Homme, c'est pourquoi nous travaillons avec des organismes modèles pour lesquels les approches génétiques sont facilement mises en œuvre, comme la drosophile et la plante* Arabidopsis, *qui renferment des ET semblables à ceux du génome humain et qui sont contrôlés par les*

La **souris** est de loin le modèle qui a le plus les faveurs des scientifiques puisqu'elle représentait 60,9 % des animaux utilisés en Europe en 2011. Facile à reproduire et à entretenir, elle présente de nombreuses similitudes génétiques, immunologiques, physiologiques et pathologiques avec l'Homme. Et pour cause. Environ 90 % des gènes des deux espèces ont une origine commune (gènes orthologues). La souris sert aussi bien en recherche fondamentale qu'appliquée.

Septième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne - Rapport de la Commission au Conseil et au Parlement Européen – 5 décembre 2013 http://eur-lex.europa.eu

© INSERM/PATRICE LATRON

**Dissection et collecte d'ovaires de drosophiles au laboratoire**

L'intérêt du **poisson-zèbre** (*Danio renio*) réside dans le fait que ses embryons se développent en dehors de la mère et qu'ils sont transparents. En outre, il présente 85 % de gènes en commun avec l'Homme. Enfin, il se reproduit vite et bien avec en moyenne 200 œufs par ponte et grandit rapidement. Par exemple, ses muscles sont matures en 24 heures. Il est donc particulièrement intéressant pour étudier le développement, mais aussi les mécanismes mis en jeu lors de la propagation de maladies comme le cancer.

*mêmes voies de régulation.* » L'animal est aussi utile pour les études physiopathologiques. Par exemple, pour le virus du sida. L'un des freins à la guérison de cette maladie vient de la capacité du VIH à se cacher sous forme latente dans les cellules de certains organes comme le cerveau, la muqueuse intestinale, les organes génitaux. « *Il s'avère qu'en étudiant le tissu adipeux de singes infectés, nous y avons découvert un nouveau réservoir, les lymphocytes T CD4,* [des cellules du système immunitaire, ndlr.], explique Roger Le Grand qui a travaillé en collaboration avec Olivier Lambotte (☛), médecin immunologue à l'hôpital Bicêtre. *Et c'est une fois ce constat fait que nous l'avons confirmé chez des malades.* » Il est donc avéré aujourd'hui que pour éviter que la maladie devienne chronique, il faudra aussi cibler ces nouveaux réservoirs. Toujours pour étudier la physiopathologie d'une maladie, l'équipe d'Edor Kabashi (☛) de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière de Paris a mis au point un poisson-zèbre modèle de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie neurodégénérative qui entraîne une paralysie progressive des muscles. Plus précisément, les chercheurs ont diminué l'expression du gène *C9orf72* impliqué dans certaines formes de SLA. Ce poisson leur permet maintenant de mieux comprendre la maladie afin de rechercher des molécules qui permettent de préserver les neurones des patients.

## Valider des innovations

Enfin, ces dernières années, l'expérimentation animale a permis de valider des approches thérapeutiques innovantes qui sont aujourd'hui à l'essai chez les malades ou en passe de l'être. En outre, très souvent, l'expérience acquise lors d'un protocole permet de limiter le nombre d'animaux nécessaires pour les suivants.
Ainsi, depuis 4 ans, un essai de thérapie génique dans l'amaurose congénitale de Leber, une maladie génétique rare de la rétine qui peut entraîner la cécité, est mené à l'hôpital de Nantes. « *Aujourd'hui, 9 malades ont été traités et les effets sont favorables,* » indique Philippe Moullier (☛) d'*Atlantic Gene Therapy* ▶▶

Étudiée depuis un siècle, la **drosophile** (ou mouche du vinaigre) a été observée sous toutes les coutures par les scientifiques. De fait, son génome est l'un des premiers à avoir été entièrement séquencé. Par ailleurs, elle a un cycle de vie court et peut être élevée en grand nombre. Enfin, elle présente de nombreuses similitudes génétiques avec l'Homme. Tout cela en fait un outil puissant pour la recherche fondamentale.


☛ **Marina Cavazzana, Alain Fischer :** unité 1163 Inserm – Université Paris-Descartes, IHU Imagine
☛ **Salima Hacein-Bey Abina :** unité 1022 Inserm/École nationale supérieure de chimie de Paris/CNRS – Université Paris-Descartes, UTCBS
☛ **Bernard Malissen :** unité 1104 Inserm/CNRS – Aix-Marseille Université, Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML)
☛ **Chantal Vaury-Zwiller :** unité 1103 Inserm/Université Blaise-Pascal/CNRS – Université d'Auvergne
☛ **Olivier Lambotte :** unité 1184 Inserm/CEA – Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes
☛ **Edor Kabashi :** unité 1127 Inserm/UMR 975 CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie
☛ **Philippe Moullier :** unité 1089 Inserm – Université de Nantes ; *College of Medicine*, Université de Floride, Gainesville, Floride, USA



A. Damouche *et al. Plos pathogens*, 24 septembre 2015 ; 11 (9) : e1005153
S. Ciura *et al. Annals of neurology*, août 2013, 74 (2) : 180-7

© REA / PATRICK ALLARD

**Fabienne Rolling et son équipe ont rendu la vue à ce chien atteint d'une dystrophie rétinienne.**

▶▶ qui a mené les études précliniques avec Fabienne Rolling (☛), tous deux spécialistes de la mise au point de vecteurs [ ] de thérapie génique ciblant des maladies neuromusculaires et de la rétine. Or, avant d'être proposé aux malades, le traitement avait été administré à des chiens porteurs de la même pathologie afin d'en évaluer les effets, notamment l'absence de toxicité, et de mettre au point le geste chirurgical. « *En l'occurrence, celui-ci a toujours été fait par un vétérinaire ou un chirurgien du CHU,* souligne le chercheur. *Sur les 15 chiens traités, si l'un l'a été trop tard, les 14 autres vont bien et nous continuons à les suivre.* » Et aujourd'hui, cette équipe développe une thérapie similaire, à nouveau pour une maladie de la rétine source de cécité, la rétinite pigmentaire [ ] liée au gène *Pde6β*, et aussi grâce à des chiens malades. « *L'étude faite pour l'amaurose nous a permis d'utiliser moins d'animaux cette fois,* explique Philippe Moullier. *Cependant, le passage par les chiens a été nécessaire. Cela nous a montré notamment que la zone traitée n'est pas gagnée par la maladie ultérieurement, ce qui est très important car il n'est pas possible pour l'instant de traiter toute la rétine.* A priori, *nous devrions donc traiter les premiers malades courant 2017.* »

Une nécessité qu'illustre également Serge Picaud (☛), de l'Institut de la vision à Paris, qui collabore avec Pixium vision, une société française qui développe des prothèses rétiniennes pour restaurer la perception visuelle de patients aveugles. « *En effet, les premiers dispositifs de la société allemande* Intelligent Medical Implants *qui avaient été posés chez des patients n'avaient pas été testés en condition opérationnelle chez des animaux et certains ont cessé de fonctionner au bout d'un mois,* relate le chercheur. *C'est pourquoi, nous évaluons nos nouveaux implants sur des rats afin de déterminer s'ils marchent ou pas. Puis, pour être au plus près de leur condition réelle de fonctionnement, nous les testons sur des animaux dont la taille et l'anatomie de l'œil sont proches de l'œil humain, comme le porc et les primates. Aujourd'hui, ce système appelé Iris® est à l'essai chez une dizaine de patients aveugles atteints d'une rétinopathie pigmentaire.* » Sa collègue Deniz Dalkara (☛) qui travaille également sur ces maladies, a opté pour une démarche similaire. Schématiquement, la thérapie développée vise à rendre des neurones sensibles à la lumière à la place des photorécepteurs [ ] qui sont détruits chez les patients. « *Dans un premier temps, nous avons travaillé avec des cellules, puis avec des rongeurs,* explique la chercheuse. *Or, ceux-ci ont une très mauvaise vue car ils n'en ont pas besoin pour survivre. Nous avons donc dû passer aux singes dont le fonctionnement des yeux et le système immunitaire sont très proches de ceux de l'Homme. Et les premiers résultats sont très positifs.* »

> ***“ Pour être au plus près de leur condition réelle de fonctionnement, nous les testons sur des animaux dont la taille et l'anatomie de l'œil sont proches de l'œil humain „***

C'est pour des raisons sensiblement identiques que l'équipe de Christelle Baunez (☛) de l'Institut de neurosciences de la Timone à Marseille travaille

**Vecteur**
Virus inactivé qui transporte un gène thérapeutique au cœur des cellules.

**Rétinite pigmentaire**
Maladie génétique dégénérative de la rétine pouvant conduire à la cécité dans les cas les plus graves

**Photorécepteurs**
Cellules – cônes et bâtonnets – qui captent la lumière et forment une couche au fond de la rétine.

Il n'est pas possible de créer des lignées de **chiens** génétiquement modifiés. En revanche, ils développent spontanément des maladies. Ainsi, des centaines de pathologies héréditaires – monogéniques ou complexes – sont recensées chez le chien. Dans l'immense majorité des cas, elles sont identiques à celles décrites chez l'Homme. Ce sont donc d'excellents modèles physiopathologiques chez lesquels on peut évaluer les bénéfices éventuels de traitements.

© OGDEN / SPL / PHANIE

**Les macaques permettent d'étudier le comportement des primates, la biologie, le développement et la transmission des maladies humaines.**

☛ **Fabienne Rolling :** unité 1089 Inserm – Université de Nantes
☛ **Serge Picaud, Deniz Dalkara :** unité 968 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie
☛ **Christelle Baunez :** UMR 7289 CNRS/ Aix-Marseille Université

aujourd'hui avec des singes. « *Tout d'abord, nous avons observé chez des rats que la stimulation cérébrale profonde* [qui consiste à envoyer une décharge électrique à l'aide d'électrodes implantées dans le cerveau, ndlr.] *du noyau sous-thalamique* (?) *augmentait leur motivation pour la nourriture et diminuait celle pour la cocaïne. Par ailleurs, Alexandre Eusebio* (☛)*, membre de l'équipe, a constaté chez des malades souffrant de la maladie de Parkinson ainsi traités, qu'ils devenaient moins dépendants aux médicaments qui augmentent les taux de dopamine* (?) *dans le cerveau,* explique Christelle Baunez. *Nous avons donc décidé d'évaluer le potentiel thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde sur l'addiction à la cocaïne grâce à des singes. En revanche, pour leur bien-être, nous ne les rendons pas maladivement dépendants ; ils doivent juste être extrêmement motivés pour s'en auto-administrer une dose très faible. De fait, les résultats sont vraiment encourageants et nous travaillons avec les psychiatres pour une utilisation à venir chez l'Homme.* » Une stratégie qui a aussi fait ses preuves pour traiter les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). En effet, « *après avoir constaté que la stimulation cérébrale profonde avait permis à deux malades atteints de Parkinson de ne plus avoir de TOC, elle a été testée chez des singes traités pour présenter des troubles cognitifs équivalents aux TOC humains,* relate Jérôme Yelnik (☛) de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à Paris. *Son efficacité ayant été prouvée, elle a ensuite fait l'objet d'un essai chez 16 malades en 2008. Aujourd'hui, en France, il y a une plus d'une cinquantaine de malades présentant des TOC très sévères qui sont traités.* »

> ***" Les observations sur la souris ont conduit au développement d'anticorps thérapeutiques pour l'Homme „***

Enfin, si les gros animaux sont des modèles proches de l'Homme, « *les souris ont aussi permis des découvertes majeures,* souligne Bernard Malissen. *Dans les années 1980 et 1990, il a été identifié deux récepteurs – CTLA-4 et PD-1 – la surface des lymphocytes T, des cellules clés du système immunitaire. Or, en mettant au point des souris dépourvues des gènes qui codent pour ces récepteurs, on s'est rendu compte que leurs lymphocytes étaient plus efficaces. James Allison* (☛)*, un immunologiste américain, a alors eu l'idée de bloquer le récepteur CTLA-4 à l'aide d'anticorps afin que le système immunitaire s'attaque de manière beaucoup plus efficace aux tumeurs. Ces observations faites chez la souris ont conduit au développement d'anticorps thérapeutiques, dirigés contre CTLA-4 et PD-1 chez l'Homme, qui exacerbe l'activité des lymphocytes T dirigés contre les mélanomes métastasiques, une forme très grave de cancer de la peau. Et alors qu'il y a 3 ans, les malades mourraient généralement six mois après le diagnostic, 30 % d'entre eux sont vivants 4 ans après !* »

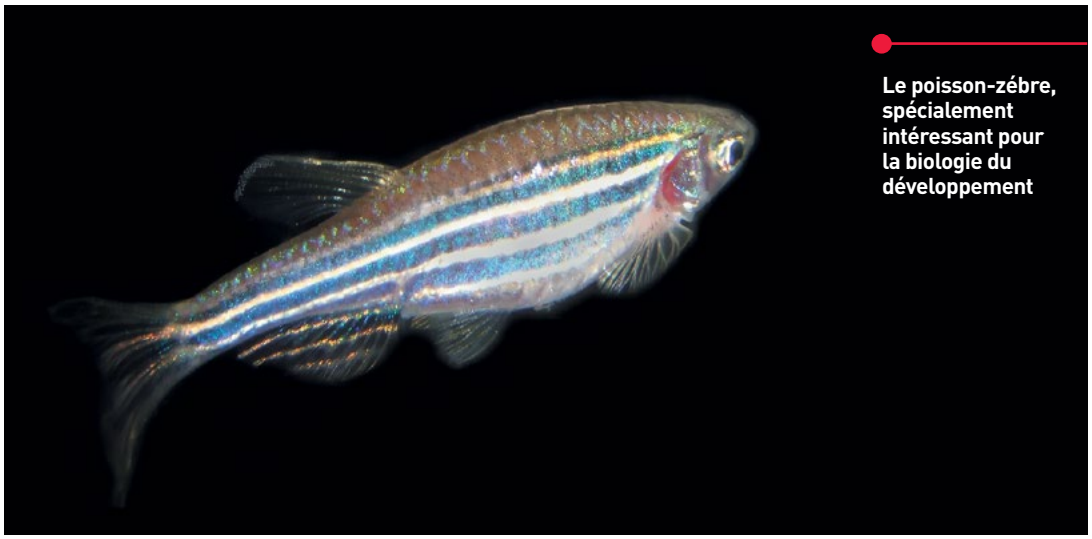
Bien entendu, toutes les pistes thérapeutiques identifiées grâce aux animaux ne deviennent pas des traitements. De même, il arrive qu'une fois donnés à l'Homme, les médicaments engendrent des effets secondaires qui n'avaient pas été identifiés. Cependant, force est de constater que l'expérimentation animale a permis, et permet encore, des avancées médicales majeures. Elle reste indiscutablement nécessaire à la recherche médicale actuelle, et donc à la santé de l'être humain. ■

Les **singes** présentent une grande proximité génétique, anatomique et physiologique avec l'Homme. Cela en fait de bons modèles notamment pour les études sur le système immunitaire, le système nerveux, la rétine et le cerveau dont ils partagent la complexité de fonctionnement. Malgré cet intérêt, les singes sont très peu employés. Ils représentaient 0,05 % des animaux utilisés en Europe en 2011. Enfin, la majorité sont des macaques et l'expérimentation sur les grands singes — chimpanzés, bonobos, gorilles et orangs-outans — est interdite.

**Noyau sous-thalamique**
Zone du cerveau associée à la commande des mouvements

**Dopamine**
Hormone sécrétée par certains neurones dits dopaminergiques, impliquée dans le contrôle de la motricité, dans la maladie de Parkinson ou encore les addictions

☛ **Alexandre Eusebio :** Hôpital de la Timone, Neurologie et pathologie du mouvement
☛ **Jérôme Yelnik :** unité 975 Inserm/CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie
☛ **James Allison :** Département d'immunologie, Université du Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA



**Le poisson-zèbre, spécialement intéressant pour la biologie du développement**

© INSERM/LUC OUTIN

T. Rouaud *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 19 janvier 2010, 107 (3) : 1196-200

Eusebio *et al. Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*, août 2013 ; 84 : 8 868-74

L. Mallet *et al. The New England journal of medecine*, 13 novembre 2008 ; 359 : 2121-34

KS. Peggs *et al. Journal of experimental medicine*, 6 juillet 2009 ; 206 (8) : 1717-25

# Et demain, quelles alternatives ?

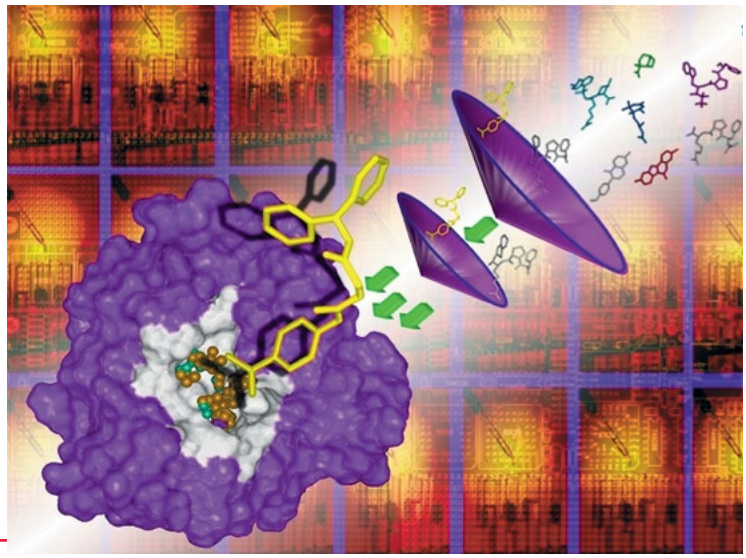
**Limiter encore plus la recherche animale doit rester un objectif permanent, à travailler dès aujourd'hui. Tour d'horizon des alternatives en cours de développement.**

**Anticorps monoclonaux**
Anticorps fabriqués en laboratoire qui reconnaissent une seule et même partie d'un antigène.

Si l'expérimentation animale est intimement liée aux progrès médicaux, de nombreux scientifiques qui l'utilisent, assurent aussi, comme Roger Le Grand, *« rêver d'un futur sans elle et où les données seront modélisées »*. Une démarche que ne démentira pas Sophie Visvikis-Siest (☛) de l'université de Lorraine. Son équipe étudie la synergie entre facteurs environnementaux et génétiques qui favorise les maladies cardiovasculaires. L'objectif est d'identifier des marqueurs précoces de ces pathologies, mais aussi de nouveaux facteurs, cibles potentielles de traitements. *« Or, pour mener à bien cette recherche, nous nous appuyons sur des études épidémiologiques, génétiques, cliniques, biochimiques,* explique la chercheuse. *De fait, on se rend compte que la variabilité d'un individu à l'autre est très importante – impossible à évaluer dans un modèle animal – d'où la nécessité pour nous d'intégrer en plus la biostatistique afin de traiter la masse colossale de données que nous générons. »*

Plus largement, ces dernières années, ont été développées un grand nombre de méthodes *in silico* qui font intervenir les mathématiques et l'informatique afin de simuler et modéliser des phénomènes biologiques et des réactions chimiques ou biochimiques. On parle notamment de bioinformatique et de chemoinformatique. *« Cependant, toutes ne sont pas encore assez évoluées pour remplacer systématiquement l'expérimentation animale car, intuitivement, on comprend qu'il est infiniment plus complexe de modéliser une maladie ou un organe, qu'une toxicité particulière associée à des sous-structures chimiques*, relativise Bruno Villoutreix (☛) directeur de l'unité Molécules thérapeutiques *in silico* (MTI). *Ainsi, la modélisation des maladies est encore très imparfaite. De même, il n'est pas encore possible de prédire les effets secondaires des biothérapies – anticorps monoclonaux* (📍), *thérapies géniques et cellulaires – car il manque des données et la compréhension de certains mécanismes est encore limitée. En revanche, la prédiction de certains effets secondaires est possible pour des petites molécules chimiques candidates médicaments en utilisant des approches ADME-Tox* in silico. » Celles-ci visent à

☛ **Sophie Visvikis-Siest :** unité 1122 Inserm – Université de Lorraine, IGE-PCV
☛ **Bruno Villoutreix :** unité 973 Inserm – Université Paris-Diderot Paris 7



© INSERM/BRUNO VILLOUTREIX

**Le criblage *in silico* vise à placer virtuellement des millions de molécules chimiques dans une petite cavité présente à la surface d'une protéine impliquée dans une pathologie pour fournir une liste de molécules à tester *in vitro* et ainsi réduire le recours à certaines expérimentations animales.**

© INSERM/FRANÇOIS GUÉNET

établir le devenir d'un produit dans l'organisme, c'est-à-dire son Absorption, sa Distribution, son Métabolisme, son Élimination et sa Toxicité.

## Les méthodes *in silico*

En la matière, des méthodes alternatives ont vu le jour, notamment sous l'impulsion du règlement européen REACH (pour *Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals*) entré en vigueur en 2007. Schématiquement, ce programme vise à établir, d'ici 2018, les risques potentiels sur la santé humaine et l'environnement de 30 000 substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché européen. Or, pour éviter la multiplication des évaluations sur les animaux, l'accent a été mis sur le développement d'analyses *in silico* et *in vitro* et le partage d'informations. « *Par exemple, on peut corréler la structure chimique de certains xénobiotiques* [des composés étrangers à l'organismes, ndlr.] *avec un indicateur final de leur toxicité, et des approches sont aujourd'hui validées pour l'irritation de la peau et des yeux,* indique Bruno Villoutreix. *Les approches* in silico *alors utilisées sont, entre autres, le QSAR* (pour Quantitative structure-activity relationship) *ou le QSPR (pour* Quantitative structure-property relationship*).* » Il s'agit ici de mettre au point des modèles mathématiques capables de prédire, par exemple, l'activité biologique d'un produit à partir de ses propriétés moléculaires microscopiques comme l'organisation de ses atomes. D'autres approches en cours de développement, les PBPK (pour *Physiologically-based PharmacoKinetic*), simulent la cinétique, c'est-à-dire le devenir, d'une substance dans différents organes. Leur objectif est de pouvoir prédire, par exemple, les doses à administrer ou une voie d'administration.

En matière d'*in silico*, l'équipe de Bruno Villoutreix travaille également en amont, dès la conception de candidats médicaments. « *Après avoir généré une chimiothèque* [une sorte de bibliothèque de composés chimiques, ndlr.], *nous faisons un criblage informatique afin d'identifier les produits d'intérêt,* relate le chercheur. *Il s'agit ensuite de vérifier le profil de ces composés, notamment du point de vue de la prédiction ADME-Tox, et de proposer des améliorations avant de passer sur modèle animal.* » Dans les grandes lignes, cette approche a pour objectif de « dessiner » *in silico* des composés à la fois efficaces et le moins toxique possible en amont des études *in vitro*, puis *in vivo*. Grâce à ce procédé, l'équipe, en collaboration avec l'Institut cardiovasculaire de l'université de Maastricht, a par exemple identifié des molécules qui pourraient devenir des anticoagulants*.

## Les cellules souches

Enfin, grâce notamment à l'essor des études sur les cellules souches, se sont développées des approches *in vitro*, qui utilisent des cellules ou des tissus vivants isolés, sains ou malades, et qui ont contribué grandement à faire diminuer le recours aux animaux notamment dans la phase d'identification de pistes thérapeutiques. En la matière, « *nous avons mis au point la culture de rétine humaine* post-mortem *et d'animaux pour tester des stratégies thérapeutiques pharmacologiques ou génétiques* » indique Serge Picaud. Autre exemple : à l'aide de cellules souches embryonnaires humaines [ ] porteuses de la maladie de Steinert, Cécile Martinat (☛) et Marc Peschanski (☛) de l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques d'Évry, ont identifié en 2011 un composé susceptible d'agir sur cette pathologie qui se manifeste par un affaiblissement des muscles. Cette molécule, la metformine, étant déjà utilisée pour traiter le diabète, un essai chez des malades atteints de Steinert a pu débuter très rapidement, dès 2014. Aujourd'hui, si les méthodes alternatives *in vitro* et *in silico* ne peuvent pas remplacer la totalité des études menées sur les animaux, elles y contribuent pour partie. Leur objectif : continuer à faire leurs preuves pour gagner en fiabilité scientifique. ■

**Cellules souches embryonnaires humaines**

Cellules souches dites pluripotentes, à l'origine de tous les tissus de l'organisme et prélevées directement sur un embryon

☛ **Cécile Martinat, Marc Peschanski :** unité 861 Inserm/Genopole d'Évry – Université d'Évry-Val-d'Essonne, I-STEM

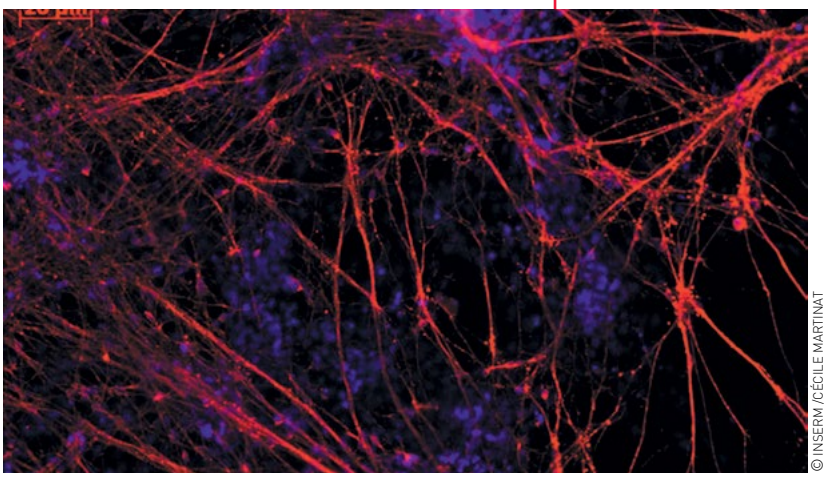
G.A. Nicolaes *et al. Blood*, 2 janvier 2014 ; 123 (1) : 113-20

V. Busskamp *et al. Science*, 23 juillet 2010, 329 (5990) : 413-7

D. Laustriat *et al. Molecular Thérapy – Nucleic Acids*, 3 novembre 2015, 4 : e262

* Voir *S&S* n° 18, Découvertes, « Chémoinformatique, de l'algorithme au médicament », p. 12-13

**L'utilisation de cellules souches embryonaires, une alternative au recours au modèle animal pour soigner la malade de Steinert (augmentation anormale des prolongements neuronaux en rouge).**



© INSERM /CÉCILE MARTINAT

# Jusqu'où peut-on aller pour améliorer la santé humaine ?

**La société attend de la science d'être soignée au mieux, mais elle s'interroge aussi sur les moyens ; une question qui taraude également les scientifiques. De fait, a-t-on le droit de sacrifier des animaux à la santé de l'Homme ? Difficile d'avoir un avis tranché sur le sujet.**

☛ **Georges Chapouthier :** CNRS/APHP Pitié-Salpêtrière/Université Paris-VI, Centre émotion-remédiation et réalité virtuelle
☛ **François Moutou :** Comité d'éthique de l'Inserm

Malgré un encadrement légal strict, d'indéniables avancées médicales et le manque de méthodes alternatives 100 % efficaces, il est logique de s'interroger sur la légitimité de sacrifier des animaux pour la santé de l'Homme. « *Et l'interrogation est légitime,* assure Thierry Galli. *Chacun pouvant avoir un avis en son âme et conscience.* »

Or, se poser cette question, c'est se demander avant tout si l'Homme est supérieur à l'animal. « *Non !* » répondent, formels, le neurobiologiste et philosophe Georges Chapouthier (☛) et François Moutou (☛), vétérinaire, zoologiste et membre du comité d'éthique de l'Inserm. « *Aucune espèce n'est supérieure à une autre. Par exemple, les plantes s'adaptent beaucoup mieux que nous à l'environnement* », explique Georges Chapouthier. En outre, « *cette notion de supériorité ne veut rien dire. Nous partageons un ancêtre commun et il existe une unicité du monde vivant. Et ce n'est pas parce que l'Homme est le seul capable de faire des mots croisés qu'il est supérieur* », complète François Moutou. En revanche, l'absence de supériorité ne signifie pas que les rapports entre espèces sont exempts de liens de domination. « *Dans son évolution, l'Homme s'est construit au travers d'interactions avec les animaux* », rappelle Thierry Galli. En outre, « *certains animaux en mangent d'autres. Les parasites se développent au détriment de leur hôte. Et par le passé, l'Homme chassait pour se nourrir. La vie est ainsi faite,* illustre le zoologiste. *Aujourd'hui, pour développer des traitements, l'Homme fait appel aux animaux.* » De fait, « *si la morale voudrait que l'on se passe de l'expérimentation animale, la recherche scientifique et médicale en a besoin* » reconnaît Georges Chapouthier.

*Le chercheur et la souris,* Georges Chapouthier et Françoise Tristani-Potteaux, CNRS Éditions, 2013

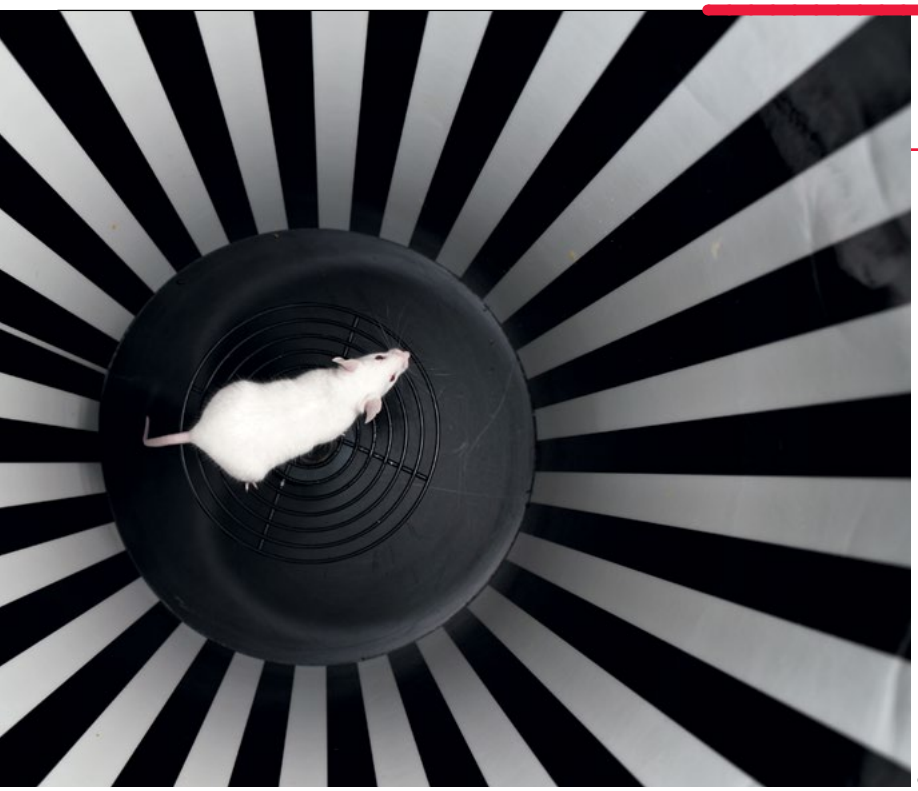
## Prendre en charge la douleur

En revanche, pour tous, pas question de transiger avec la souffrance. « *La meilleure souffrance est celle qui n'existe pas,* assure François Moutou. *Or, notre société n'est pas très bonne en la matière, et pas que pour les animaux. En effet, il subsiste un fond de religion, à savoir qu'il faut toujours souffrir un peu… De fait, la prise en charge de la douleur est récente et il faut se souvenir que pendant longtemps, on a pensé que les bébés, sous prétexte qu'ils ne parlaient pas, ne souffraient pas.* » Plus précisément, pour Georges Chapouthier, « *il faut distinguer trois notions : la nociception qui est la capacité d'éviter ce qui est nocif pour l'organisme, la douleur qui se manifeste quand la nociception s'accompagne d'émotions et, enfin, la souffrance lorsqu'on a conscience de cette douleur. Il est donc nécessaire de définir où émerge la conscience. Or, s'il est admis que les vertébrés et les céphalopodes sont des êtres*

> *“ Il faut que la société continue à être vigilante afin qu'on lève les ambiguïtés sur la conscience de toutes les espèces „*

## L'éthique sous étroite surveillance

Les comités d'éthique en expérimentation animale (CEEA) sont chargés d'évaluer l'éthique des demandes d'autorisation de projet de recherche ayant recours à l'expérimentation animale. Ils s'appuient sur la charte nationale rédigée par le Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale. Ils sont constitués d'au moins 5 personnes : un vétérinaire, un chercheur, un expérimentateur, un animalier et une personne du corps social non impliquée dans les activités de recherche. Ils peuvent être amenés à faire évoluer le projet qui leur est présenté en proposant des solutions alternatives qui respectent l'éthique. Ils ont 40 jours pour rendre leur avis au ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. En décembre 2015, il y avait 126 CEEA agréés.



© INSERM/PATRICE LATRON

**Mesure de la perception visuelle**

*conscients, il reste un doute pour les invertébrés qui ne sont donc pas protégés par la loi française. D'où la nécessité, pour mieux évaluer la notion de conscience et donc de souffrance, de retourner vers les scientifiques. »*

Enfin, si l'Homme n'a pas de droit sur les autres espèces et si la majorité d'entre elles peuvent souffrir, existe-t-il une expérimentation animale humainement acceptable ? *« Oui, mais il faut que la société continue à être vigilante afin que l'expérimentation soit rigoureuse, qu'on lève les ambiguïtés sur la conscience de toutes les espèces, que l'on fasse des efforts pour la réhabilitation des animaux et qu'il y ait de vrais investissements dans les méthodes alternatives,* souligne Georges Chapouthier. *Il nous faut admettre qu'aujourd'hui, il y a une côte mal taillée entre le droit de l'animal et le droit de l'Homme à améliorer sa médecine et sa santé. »* Pour François Moutou, *« la directive européenne a considérablement amélioré les choses, mais pour être acceptable, l'expérimentation animale doit continuer à s'inscrire dans l'intérêt général et la plus grande transparence. Quant à la société, elle doit aussi admettre que si elle veut vivre en bonne santé plus longtemps, l'expérimentation animale est encore nécessaire et que les scientifiques qui l'utilisent sont les premiers défenseurs de la cause animale ».*

De fait, s'interroger sur la légitimité de l'expérimentation animale ne se limite pas à être pour ou contre. On peut l'accepter sans y être favorable. Le débat est donc loin d'être clos. Un débat auquel contribuera, sans nul doute, la conférence que la Commission européenne va organiser à la fin de l'année. Son objectif : examiner comment exploiter les progrès scientifiques pour mettre au point des méthodes d'expérimentation non animales mais valables sur le plan scientifique. Une étape de réflexion indispensable avant la révision de la directive européenne programmée pour 2017. ■

## Erratum

Les crédits des illustrations du Grand angle *« Changement climatique. Menaces sur notre santé ! »* et de la 4e de couverture du numéro 28 de *Science&Santé* (novembre-décembre 2015) ont été omis.

Nous prions Bruno Franceschini et Jacques Partouche de nous en excuser et tenons à les remercier pour leur travail et créations.

© INSERM / PATRICE LATRON

**Les moustiques (testés ici pour lutter contre le paludisme), comme tous les invertébrés, ne sont pas protégés par la loi française.**