

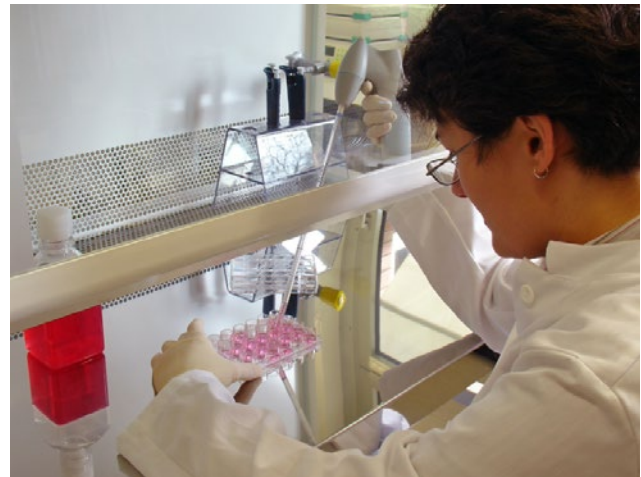
Le principe des 3R fait aujourd'hui partie du quotidien

La recherche fondamentale emprunte de nouvelles voies pour épargner les animaux de laboratoire

«Au cours des dernières années, la prise en compte des 3R a fortement gagné en importance au sein de la communauté scientifique. Les chercheurs suisses déploient aujourd'hui de grands efforts dans les laboratoires pour réduire le nombre d'expériences pratiquées sur les animaux (reduce), les améliorer (refine) et les remplacer (replace)». Voilà le constat du Pr Rolf Zeller, chercheur en biomédecine à l'université de Bâle, qui connaît bien le pôle de recherche suisse. Pour illustrer le tableau que brosse le Pr Zeller du quotidien des laboratoires, prenons l'exemple d'Annette Oxenius, professeure à l'Institut de microbiologie de l'EPF Zurich. Dans le cadre de ses activités de recherche, la biologiste se penche principalement sur la réaction du système immunitaire humain aux infections. Elle travaille à cet effet avec des patients infectés par le VIH, mais a également recours à des animaux de laboratoire (souris). «Car les systèmes complexes tels que le système nerveux ou le système immunitaire sont difficiles à reproduire dans une éprouvette», explique la chercheuse zurichoise. Selon elle, l'expérimentation animale est «une nécessité résultant de la complexité de la question étudiée».

Un élevage central pour un grand nombre d'immunologistes

En même temps, Annette Oxenius est convaincue qu'il faut impérativement faire appliquer le principe des 3R dans la recherche fondamentale. Elle déploie elle-même de grands efforts pour limiter le nombre d'animaux au strict minimum et pour concevoir, lorsque l'expérience animale est incontournable, des schémas d'expérience aussi tolérables que possible pour les animaux conformément aux fondements juridiques. Si le schéma expérimental le permet, elle et son équipe de chercheurs travaillent avec des lignées cellulaires (par ex. des



Chercheuse au travail sur des cultures de cellules

macrophages). Lorsque des souris sont utilisées, les groupes étudiés sont aujourd'hui généralement deux fois moins grands qu'il y a 15 ou 20 ans. Si cette réduction marquée est devenue possible, c'est parce que les chercheurs ont recours à des souris génétiquement identiques, ce qui facilite l'évaluation statistique. En outre, les méthodes de mesure se sont améliorées et les animaux de laboratoire occupent désormais une place prépondérante dans l'esprit des chercheurs, comme le souligne Annette Oxenius.

Cette évolution des esprits se reflète dans la mise en place d'un élevage conservatoire central pour des lignées de souris génétiquement modifiées. Il y a quelques années encore, chaque groupe de chercheurs élevait ses propres souris transgéniques. Aujourd'hui, les chercheurs ont recours à un élevage conservatoire central: le «Swiss Immunological Mouse Repository» de l'Institut d'étude des animaux de laboratoire de l'université de Zurich tient à tout moment 64 lignées de souris à leur disposition. Alors qu'il n'y avait au début qu'une poignée de groupes de chercheurs qui puisaient dans ce fonds central, il y en a aujourd'hui plus de 30, dont certains sont basés dans le Sud de l'Allemagne

et en Italie. «Le nombre d'animaux que nous devons élever nous-mêmes est donc considérablement plus faible», précise Annette Oxenius à propos de ce projet phare.

Le fait que les animaux de laboratoire soient aujourd'hui utilisés de façon très ciblée dans la recherche fondamentale universitaire est lié non seulement à une prise de conscience aiguisée, mais aussi aux nouvelles possibilités techniques. Grâce à l'utilisation de procédés d'imagerie tels que l'IRM, la tomodensitométrie ou la TEP, les chercheurs ne sont plus obligés de tuer les animaux de laboratoire: ils peuvent les examiner vivants, par exemple lorsqu'il s'agit d'étudier des modèles tumoraux sur la souris. De plus, les analyseurs aujourd'hui disponibles sur le marché sont tellement sensibles que la quantité de sang requise pour une analyse peut parfois être réduite à un dixième, ce qui diminue de façon drastique le nombre d'animaux de laboratoire nécessaires. Les simulations mathématiques optimisées revêtent également une grande importance dans le sens où elles permettent d'anticiper certaines parties de l'expérience et donc d'avoir recours à moins d'animaux de laboratoire. Ces simulations doivent être ensuite vérifiées par l'expérimentation, car certaines des hypothèses qu'elles émettent sont susceptibles de ne pas correspondre à la réalité complexe.

Les progrès de la médecine humaine bénéficient aux primates

Le principe des 3R est aujourd'hui largement ancré dans la recherche universitaire, et notamment dans la recherche utilisant des primates non humains, c'est-à-dire des singes. «Le principe des 3R fait partie du quotidien de quiconque travaille avec des primates, car un singe est un être avec lequel les chercheurs ont toujours une proximité émotionnelle», explique le Pr Stefan Treue, directeur du Deutsches Primatenzentrum (DPZ), à Göttingen. Le DPZ est un institut de recherche public de premier plan qui élève des animaux de laboratoire à l'intention de la recherche universitaire dans toute l'Allemagne, mais aussi en Suisse et dans d'autres pays. Près de 1400 primates y vivent, principalement des singes rhésus et des ouistitis à toupet blanc. Les primates bénéficient directement des progrès réalisés en médecine, lesquels contribuent à réduire la contrainte infligée aux animaux de laboratoire. Cela vaut par

exemple pour les améliorations des techniques opératoires. Les implants ne sont plus en acier inoxydable, mais en titane enrobé. L'enrobage favorise la croissance osseuse, les implants sont plus résistants que les anciens modèles, et les animaux de laboratoire vivent plus longtemps et présentent moins d'infections. Par ailleurs, les chercheurs peuvent aujourd'hui évaluer les données de mesure recueillies avec beaucoup plus de précision grâce à la puissance accrue des ordinateurs et à l'amélioration des analyses mathématiques. Cette évolution contribue de façon décisive au principe d'amélioration (refinement) des expériences.

Le Pr Hansjörg Scherberger fait au DPZ des recherches sur les mouvements des doigts et de la main, un domaine qu'il serait insensé d'étudier sans avoir recours aux primates, étant donné que ceux-ci disposent d'un appareil locomoteur très développé. Tout au long de sa carrière de chercheur, ce neurobiologiste âgé de 47 ans a suivi de près les améliorations sans cesse apportées au maniement des animaux de laboratoire, notamment dans le cadre de l'enregistrement du mouvement oculaire, qui constitue une tâche standard dans les études comportementales avec des singes. Autrefois, on implantait à cet effet une bobine dans les yeux des animaux. En appliquant ensuite un champ magnétique, les chercheurs pouvaient déterminer la position et le mouvement de l'œil grâce à la bobine. Aujourd'hui, les modifications de la position de la pupille sont enregistrées par une caméra. Il n'est donc plus nécessaire de procéder à une intervention chirurgicale. «Cette nouvelle méthode est suffisamment précise pour la plupart des expériences», explique Hansjörg Scherberger. Le chercheur voit également un progrès dans le sens des 3R au niveau des expériences électrophysiologiques. En effet, implanter non pas une seule mais 10 ou même 100 à 200 électrodes dans le cerveau du singe permet de recueillir nettement plus de données dans le cadre d'une seule et même expérience. Pour le chercheur allemand, les neuroprothèses utilisées par exemple aux Etats-Unis chez les patients paralytiques représentent par ailleurs une grande avancée. «A l'avenir, on devrait dans certains cas pouvoir contourner l'expérimentation animale en recueillant les données souhaitées directement sur l'être humain», précise Hansjörg Scherberger avec conviction.



Enclos extérieur pour les singes rhésus du centre allemand de primates de Göttingen

L'enrichissement pour le bien des animaux

Le public aime entendre parler de progrès spectaculaires. Mais l'amélioration des conditions de vie des animaux de laboratoire sont souvent discrètes, ce que confirme le biologiste et éthologiste Hanno Würbel, titulaire depuis un an de la première et seule chaire pour la protection des animaux en Suisse, à l'université de Berne. «Ce sont souvent de petites différences dans l'élevage qui font une grande différence pour les animaux», explique Hanno Würbel. Il fait ici allusion à l'enrichissement des cages (enrichment) conformément aux besoins de l'espèce tel qu'il se pratique aujourd'hui systématiquement pour les animaux de laboratoire, grâce aux prescriptions légales en vigueur. Cette amélioration permet aux animaux de disposer de possibilités de battre en retraite ou de matériel de nidification bénéfique à leur thermorégulation. Sans être spectaculaire, l'adoption d'une attitude plus prévenante de la part du responsable de l'expérience à l'égard des animaux qui lui sont confiés s'avère également très efficace. S'il était autrefois monnaie courante de positionner les souris en les saisissant à la naissance de la queue, elles sont aujourd'hui amenées vers l'expérience par le biais d'un tunnel ou tenues dans les deux mains du responsable de l'expérience. Selon Hanno Würbel, quiconque se moque de ces précautions en les qualifiant de «sensibleries» sous-estime leur double effet positif: «Ce type de procédé réduit la peur et le stress chez les animaux, et évite que les résultats de l'expérience soient faussés». Hanno Würbel encourage le Fonds national suisse à insister de façon encore plus systématique, lors de la promotion de la recherche fondamentale, sur l'im-

portance de la mise en pratique de la philosophie des 3R. Selon lui modèle en la matière, la Grande-Bretagne a à cette fin fondé un centre de compétences national. Dans ce domaine, l'important est non seulement d'optimiser en permanence les trois principes reduce, refine et replace, mais aussi de sensibiliser le public à ces principes. Chargée de la protection des animaux à l'université de Marburg, le Dr Cornelia Exner parle précisément d'un problème de sensibilisation. «La contribution de la recherche universitaire à la limitation des expériences pratiquées sur les animaux est trop peu perçue par l'opinion publique», déplore-t-elle. Selon cette spécialiste en médecine vétérinaire, la recherche universitaire développe sans cesse de nouvelles méthodes servant la cause des 3R. Mais le fait que ce progrès soit insuffisamment perçu par l'opinion publique serait également la faute des chercheurs qui, n'ayant pas du tout conscience du travail considérable qu'ils fournissent pour contourner l'expérimentation animale, mettent rarement ces efforts en avant lorsqu'ils s'adressent à l'opinion publique.

Informier en toute transparence

C'est pourtant l'angle d'attaque qu'utilise depuis longtemps Richard W. Bianco, professeur à l'université du Minnesota, à Minneapolis, Etats-Unis. Travaillant dans la recherche médicale depuis près de 40 ans, il a sans relâche exigé la transparence dans le cadre de l'expérimentation animale, ce qui signifie non seulement que les chercheurs doivent justifier la nécessité de l'expérimentation animale avec de bons arguments auprès du public, mais aussi qu'ils doivent informer le public des efforts qu'ils déploient pour réduire le nombre d'animaux de laboratoire et la contrainte qui leur est infligée. Le secteur de recherche de Richard W. Bianco est le développement de valvules cardiaques, notamment celles qui sont utilisées chez les enfants souffrant d'insuffisance cardiaque. Il a à cet effet recours à de jeunes moutons qui permettent d'étudier les conditions auxquelles sont soumises les valvules cardiaques chez l'enfant. Le modèle animal présente l'avantage de permettre de simuler la croissance de l'enfant pour ainsi dire en accéléré.

«Une fois achevé le développement du modèle de mouton, nous avons pu réduire le nombre d'ani-

maux utilisés», résume Richard W. Bianco: non seulement le nombre d'animaux de laboratoire proprement dits, mais aussi celui d'animaux témoins correspondants. Le chercheur évoque également le sujet de la formation, un domaine qui échappe généralement à la vue du public. «Nous avons totalement banni l'utilisation d'animaux vivants de nos cours de physiologie pour les étudiants de premier cycle», explique-t-il. Pour la représentation de principes fondamentaux, les simulations et autres techniques sont suffisantes.

Exploiter la marge de manœuvre

Le remplacement des expériences pratiquées sur les animaux est la mise en pratique la plus logique de la philosophie des 3R. Mais cette étape reste généralement difficile à franchir sans menacer la recherche, et ce notamment dans la recherche fondamentale universitaire. Selon le Pr Patrick Matthias, Senior Group Leader à l'Institut Friedrich Miescher de recherche biomédicale de Bâle, la recherche fondamentale se distingue clairement de la recherche standardisée, laquelle met par exemple l'accent sur la toxicité de nouveaux principes actifs pharmacologiques. «Dans la recherche fondamentale, chaque expérience est une nouveauté. Dans un tel contexte, il est beaucoup plus difficile de remplacer tout bonnement l'expérimentation animale». C'est pourquoi, dans la recherche universitaire, l'optimisation (refinement) des expériences indispensables figure au premier plan dans le cadre prédéfini. Gregor Rainer, de l'université de Fribourg, en Suisse, illustre comment on peut exploiter les marges de manœuvre. Travaillant dans la recherche fondamentale neurobiologique, il étudie entre autres la stimulation cérébrale profonde, qui consiste en une stimulation électrique de certaines régions cérébrales. Cette méthode fonctionne déjà très bien chez les parkinsoniens et en est encore à ses débuts chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces expériences ne sont possibles qu'in vivo sur un cerveau intact.

Gregor Rainer travaille avec des animaux en bonne santé, notamment avec des rats et des primates (singes rhésus). Pour limiter le recours aux primates, il se rabat dans la mesure du possible sur des toupayes, lesquels ne sont pas des primates mais dont les caractéristiques en sont proches. Le toupaye est



Rat de laboratoire

idéal pour étudier la stimulation cérébrale profonde, la perception visuelle et la mémoire visuelle, car c'est un animal très visuel, contrairement au rat, par exemple. Selon Gregor Rainer, le travail avec les animaux s'est nettement amélioré, car on utilise aujourd'hui, de manière standardisée, uniquement des récompenses positives, notamment sous forme de pellets de banane, et l'emploi d'une technologie sans fil pour la délivrance de l'activité électrique permet aux animaux de bénéficier d'une bien plus grande liberté de mouvement. «Ce procédé est nettement plus confortable pour les animaux», explique Gregor Rainer.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.recherche-vie.ch

Auteure: Dr. Benedikt Vogel

Rédaction: Astrid Kugler, Directrice