

UNIVERSITÉ DE TLEMCEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
SCIENCES BIOLOGIQUES



Expérimentation animale en recherche biomédicale : Enjeux, pratiques et alternatives

Nassima MALTI

Livre destiné aux chercheurs, doctorants et étudiants de BIOLOGIE
Licence, Master et Doctorat en Biologie

Juin 2025

Expérimentation animale en recherche biomédicale : Enjeux, pratiques et alternatives

Nassima MALTI

Publié à Tlemcen, Algérie



Expérimentation animale en recherche biomédicale :

Enjeux, pratiques et alternatives

Nassima MALTI

© Nassima MALTI, Université de Tlemcen, 2025

Résumé

Ce livre explore l'expérimentation animale à travers son histoire, ses fondements scientifiques, ses enjeux éthiques et ses limites. Du rôle pionnier de Claude Bernard à l'essor des principes des 3R, il retrace l'évolution des pratiques et des réglementations. Il examine les arguments pour et contre l'utilisation des animaux, les défis scientifiques liés aux modèles animaux, et les alternatives innovantes comme les modèles *in vitro*, la modélisation mathématique et informatique, ainsi que l'intelligence artificielle. Il constitue une ressource essentielle pour les chercheurs, les étudiants et les décideurs politiques intéressés par ce domaine. Un ouvrage essentiel pour comprendre les complexités de ce débat et envisager l'avenir de la recherche biomédicale.

Je dédie ce livre à tous ceux qui ont guidé mon chemin

.... et nourri ma réflexion.

Dans son ouvrage «L'Origine des espèces» (1859), Charles Darwin, naturaliste et théoricien de l'évolution écrit :

"Il y a de grandes merveilles à découvrir dans le monde naturel, et les animaux jouent un rôle central dans l'histoire de la vie sur Terre. Nous devons beaucoup à ces créatures, non seulement pour notre compréhension du monde vivant, mais aussi pour la recherche et le progrès scientifique."

Préface

L'expérimentation animale est l'un des piliers essentiels de la recherche scientifique moderne, contribuant de manière significative à notre compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux, des maladies humaines, et au développement de traitements thérapeutiques innovants. Pourtant, elle est aussi au cœur d'un débat éthique complexe, où la nécessité de faire progresser la science se heurte à la responsabilité morale de préserver le bien-être animal.

Ce livre a pour vocation de fournir une vision complète et équilibrée sur l'expérimentation animale. Il s'adresse à un public large : des étudiants en biologie aux chercheurs, en passant par les professionnels de santé, la classe politique et toute personne intéressée par les enjeux scientifiques et éthiques de la recherche biomédicale. L'objectif de cet ouvrage est d'offrir une vue d'ensemble des pratiques actuelles, tout en mettant en lumière les défis auxquels est confrontée la communauté scientifique. Il abordera non seulement les bases fondamentales de l'expérimentation animale, mais aussi les impératifs éthiques qui régissent son usage. En effet, au-delà des questions techniques, il est crucial de prendre en compte les principes des 3R (Réduction, Remplacement et Raffinement) qui doivent guider toute pratique expérimentale en vue de limiter au maximum la souffrance animale, tout en recherchant des alternatives efficaces.

Au fil des chapitres, le lecteur découvrira une variété de modèles animaux utilisés dans la recherche biomédicale, en passant par des techniques qui cherchent à reproduire la biologie humaine en laboratoire. Mais il apprendra également que l'expérimentation animale, si elle est indispensable à certaines avancées scientifiques, n'est pas une fin en soi. Les recherches visant à réduire son recours, par le biais de modèles *in vitro* ou de modélisation, témoignent de la volonté de la communauté scientifique d'évoluer vers des pratiques de plus en plus éthiques et durables.

En tant qu'enseignants, chercheurs et citoyens, il est de notre responsabilité de comprendre en profondeur les enjeux de l'expérimentation animale, de défendre une science rigoureuse tout en honorant les valeurs éthiques qui sous-tendent cette démarche. Ce livre vise à stimuler cette réflexion, en fournissant des outils pédagogiques, des exemples concrets, et des analyses critiques pour vous accompagner dans cette démarche. Il est un appel à l'action et à la réflexion. Si l'expérimentation animale demeure un instrument puissant de la recherche, elle doit impérativement évoluer dans

un cadre éthique rigoureux, et s'inscrire dans une démarche de progrès scientifique respectueux de la vie et de la souffrance. Ce livre, par son approche pédagogique et critique, espère vous guider dans cette voie.

Table des matières :

RÉSUMÉ	IV
PRÉFACE	VI
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1 : HISTORIQUE ET ÉVOLUTION DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE	3
1.1. Origines antiques et moyen âge	3
1.2. Renaissance et premiers essais expérimentaux	3
1.3. Claude Bernard et le XIXe siècle : l'essor de l'expérimentation animale moderne ...	5
1.4. XIXe et début du XXe siècle : les premières lois et premières préoccupations éthiques	5
1.5. XXe siècle : évolution vers une réglementation stricte	5
1.6. Les années récentes : les 3R et l'émergence des alternatives	6
CHAPITRE 2 : LES FONDEMENTS SCIENTIFIQUES DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE	7
2.1. Arguments scientifiques justifiant l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale	7
2.2. Intérêts de l'utilisation des animaux dans l'expérimentation	10
2.3. Les différents modèles animaux utilisés en recherche biomédicale	13
2.4. Principaux systèmes physiologiques étudiés sur les animaux de laboratoire	16
2.5. Les méthodes et techniques de mesure en physiologie animale	18
2.6. Les critères de succès et d'échec des expériences sur les animaux	20
2.7. Variables associées à l'expérimentation animale : Aspects pratiques	23
CHAPITRE 3 : CADRE ÉTHIQUE ET RÉGLEMENTAIRE EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE	25
3.1. La souffrance animale : une question fondamentale	25
3.2. Le principe des 3R :	26
3.3. Arguments des partisans de l'utilisation des animaux expérimentaux	28
3.4. Arguments des défenseurs d'animaux	29
3.5. Rôles du comité d'éthique :	30
3.6. Responsabilité des chercheurs	31
3.7. Méthodes d'anesthésie et de gestion de la douleur	32
CHAPITRE 4 : LIMITES DES MODÈLES ANIMAUX EN RECHERCHE MÉDICALE	35
4.1. Différences interspécifiques	36
4.2. La sélection des modèles animaux	37
4.3. Problèmes de conception et d'interprétation des études	37
4.4. La gestion de la douleur	37
4.5. Hétérogénéité des sujets et des maladies	38

4.6.	Difficultés de transposition à la recherche clinique humaine	38
4.7.	Les défis actuels et l'avenir de l'expérimentation animale	38
CHAPITRE 5 : ALTERNATIVES VIABLES À L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE		40
5.1.	Modèles <i>in vitro</i>	41
5.2.	Recherche épidémiologique	45
5.3.	Méthodes chimiques et physiques	45
5.4.	Organismes plus simples en remplacement des animaux	46
5.5.	Modèles mathématiques, informatiques et simulations	46
5.6.	Technologies basées sur l'intelligence artificielle (IA)	46
5.7.	L'imagerie médicale : Une fenêtre sur le vivant humain	49
5.8.	Les Technologies "Omics" : Déchiffrer la complexité biologique humaine	50
CHAPITRE 6 : EST-IL POSSIBLE D'ÉLIMINER PROGRESSIVEMENT L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE ?		52
CONCLUSION		56
BIBLIOGRAPHIE		57
ANNEXES: LÉGISLATION		60
GLOSSAIRE		62
BIOGRAPHIE		65

Introduction générale

L'expérimentation animale est un domaine crucial pour la recherche biomédicale et pharmacologique, elle représente un outil important pour la compréhension des mécanismes biologiques, des maladies et le développement de nouveaux traitements avant qu'ils soient appliqués chez les humains. Elle a permis d'énormes progrès en médecine, mais elle doit se développer de manière éthique et responsable.

Aujourd'hui, le recours à l'expérimentation animale reste inévitable dans de nombreuses disciplines scientifiques, mais elle est régie par des lois strictes et des comités d'éthique. Cependant, la nécessité de la recherche ne doit pas être perçue comme un argument permettant de justifier toute forme d'expérimentation animale. Les chercheurs doivent s'efforcer de justifier chaque expérience par sa valeur scientifique, en démontrant que les informations attendues sont vraiment essentielles et que l'étude est conduite avec la plus grande rigueur, en respectant les normes éthiques les plus élevées. Les principes des 3R jouent un rôle crucial pour garantir que l'expérimentation animale est menée de manière éthique et qu'elle a un impact scientifique et médical concret. De plus en plus de chercheurs se tournent vers d'autres alternatives pour limiter la souffrance animale tout en poursuivant des objectifs scientifiques ambitieux. Les progrès scientifiques et les nouvelles technologies permettent d'améliorer progressivement les conditions de bien-être animal tout en continuant à réaliser des découvertes qui ont un impact direct sur la santé humaine.

L'utilisation d'animaux pour étudier la physiologie présente des avantages indéniables, mais aussi des limites scientifiques. Les résultats obtenus sur des modèles animaux ne peuvent pas toujours être directement transposés à l'homme, en raison des différences interspécifiques. De plus, les technologies alternatives sont en constante évolution, comme les cultures cellulaires, les modèles cellulaires 3D, les organoïdes (modèles miniaturisés d'organes humains cultivés en laboratoire) et les simulations (modélisations) informatiques, ou encore l'intelligence artificielle, qui promettent de réduire la dépendance à l'expérimentation animale tout en maintenant des standards scientifiques rigoureux.

Les partisans de l'expérimentation animale insistent sur le fait que, dans de nombreux cas, *«les modèles animaux sont irremplaçables»* pour obtenir des résultats fiables concernant les effets d'un médicament ou d'une thérapie. Même avec les avancées

technologiques récentes, certaines questions scientifiques ne peuvent être résolues qu'en observant les effets à l'échelle d'un organisme vivant.

L'histoire de l'expérimentation animale témoigne d'une évolution constante vers un équilibre entre progrès scientifique et respect des principes éthiques. Dans un contexte de recherche où les questions de durabilité, d'éthique et d'innovation convergent, l'expérimentation animale continuera d'être un sujet de débat, mais aussi un moteur de progrès scientifique pour les années à venir. L'objectif de ce livre est de fournir un cadre complet, équilibré et rigoureux sur l'expérimentation animale, tout en insistant sur l'importance du respect des normes éthiques et légales. Ce manuel est d'une part informatif, mais il suscite également une réflexion sur les enjeux de la science et du bien-être animal, tout en encourageant l'innovation pour réduire la dépendance à l'expérimentation animale.

Chapitre 1 : Historique et évolution de l'expérimentation animale

L'expérimentation animale a une histoire longue et complexe, marquée par des progrès scientifiques majeurs ainsi que par de profondes réflexions éthiques. Elle s'est développée à partir de pratiques anciennes et a traversé plusieurs phases importantes, des premières expérimentations rudimentaires aux protocoles sophistiqués et rigoureusement encadrés de nos jours. Cet historique peut être divisé en plusieurs grandes étapes (**Tableau 1**).

1.1. Origines antiques et moyen âge

Les premières traces de l'utilisation d'animaux pour des études médicales remontent à l'Antiquité. Des médecins et philosophes tels que *Hippocrate* (460-370 av. J.-C.) et *Aristote* (384-322 av. J.-C.) ont observé la physiologie des animaux pour tenter de comprendre les maladies humaines, bien que leur approche était plus descriptive et souvent basée sur des observations naturelles que sur des expérimentations contrôlées.

Au Moyen Âge, les pratiques médicales se sont largement éloignées des expérimentations directes et se sont concentrées sur des traditions religieuses et des traitements empiriques. Cependant, des dissections animales ont eu lieu, notamment à des fins d'anatomie, comme celles réalisées par *Vesalius* au XVI^e siècle.

1.2. Renaissance et premiers essais expérimentaux

À la Renaissance, avec l'avènement de la méthode scientifique, l'expérimentation animale prend un tournant. *André Vesalius* (1514-1564), un anatomiste belge, a réalisé des dissections humaines et animales pour étudier l'anatomie comparée, jetant les bases de la compréhension des structures corporelles. Toutefois, c'est à partir du XVII^e siècle que l'expérimentation animale commence véritablement à prendre de l'ampleur, notamment grâce à des scientifiques comme *William Harvey* (1578-1657). Ce dernier est reconnu pour avoir démontré le rôle de la circulation sanguine chez les animaux, en particulier chez les chiens. Ses expériences ont permis de prouver que le sang circule dans un circuit fermé, de l'artère vers la veine, une découverte révolutionnaire pour l'époque. Bien que ses expériences aient été marquées par une certaine rudesse, elles ont introduit une méthode expérimentale basée sur des observations systématiques et des tests répétables.

Tableau 1 : Evolution historique, scientifique et éthique de l'expérimentation animale

Période	Personnages clés	Concepts / Avancées scientifiques	Éthique / Réglementation
Antiquité et Moyen Âge	Hippocrate, Aristote, Galien	Observations anatomiques sur les animaux, débuts de la médecine comparative	Peu de préoccupations éthiques formalisées
Renaissance (XVIe siècle)	André Vesalius	Dissections humaines et animales, anatomie comparée	Contexte encore dominé par des approches empiriques
XVIIe siècle	William Harvey	Circulation sanguine, méthode expérimentale sur chiens	Pas encore de cadre éthique défini
XIXe siècle	Claude Bernard	Méthode expérimentale rigoureuse, physiologie moderne, concept d'homéostasie	Début de la réflexion sur l'utilisation des animaux
Fin XIXe - début XXe siècle	—	Expansion de la recherche biomédicale	1876 : <i>Cruelty to Animals Act</i> (UK), premières lois
XXe siècle (1940–1970)	—	Génétique, pharmacologie, biologie moléculaire, souris transgéniques	1966 : <i>Animal Welfare Act</i> (USA), création de comités éthiques
Fin XXe – XXIe siècle	Russell & Burch	Développement des principes des 3R (Réduction, Remplacement, Raffinement)	Renforcement législatif, promotion d'alternatives aux animaux
Époque contemporaine	—	Modèles in vitro, organoïdes, IA, modélisation informatique	Approche éthique systématique, priorisation du bien-être animal

1.3. Claude Bernard et le XIXe siècle : l'essor de l'expérimentation animale moderne

Le véritable tournant dans l'histoire de l'expérimentation animale se situe au XIXe siècle avec les travaux de *Claude Bernard* (1813-1878), considéré comme le père de la physiologie expérimentale. Il a profondément changé la manière d'aborder les phénomènes biologiques en introduisant l'expérimentation contrôlée comme méthode principale. Ses recherches ont permis de démontrer les bases physiologiques du fonctionnement du foie, de l'estomac, du pancréas, et du système nerveux, entre autres. *Bernard* a utilisé des animaux, principalement des chiens et des rats, pour ses expériences sur la digestion et la régulation du métabolisme. Il est également à l'origine de concepts clés comme le «milieu intérieur» (concept de l'homéostasie), qui postule que les fonctions biologiques sont régulées de manière stable malgré les perturbations extérieures, une idée fondamentale de la physiologie moderne. Il a énoncé une règle qui reste au cœur de la méthode scientifique : l'expérimentation sur les animaux est indispensable pour comprendre les phénomènes biologiques, mais elle doit être menée dans un cadre rigoureux et méthodologique. Il a par ailleurs souligné que l'expérimentation animale devait être utilisée dans un but de progrès scientifique, en vue d'améliorer la santé humaine.

1.4. XIXe et début du XXe siècle : les premières lois et premières préoccupations éthiques

Au fur et à mesure que l'expérimentation animale se répandait, des voix se sont élevées pour soulever des questions éthiques sur le bien-être des animaux. Dès le début du XXe siècle, des organisations de défense des animaux, comme la *Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals* (RSPCA) en Angleterre, ont commencé à militer contre les abus liés aux expérimentations animales. En 1876, le Royaume-Uni a adopté la «*Cruelty to Animals Act*», une loi qui est souvent considérée comme l'une des premières tentatives législatives visant à encadrer l'expérimentation animale. Cette loi visait à réglementer les conditions dans lesquelles les animaux pouvaient être utilisés à des fins scientifiques et à limiter les souffrances animales.

1.5. XXe siècle : évolution vers une réglementation stricte

Le XXe siècle a vu l'essor de l'expérimentation animale, notamment grâce à la révolution technologique et biologique des années 1940 et 1950. Les progrès dans la génétique, la

pharmacologie et la biologie ont permis d'utiliser de nouveaux modèles animaux (notamment les souris transgéniques) pour étudier des maladies complexes comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, et les troubles neurologiques. Les découvertes sur les mécanismes moléculaires des maladies humaines auraient été inimaginables sans les expérimentations animales.

Les années 1960 et 1970 ont marqué un tournant majeur en matière de réglementation. En 1966, la «*Animal Welfare Act*» a été adoptée aux États-Unis pour encadrer l'utilisation des animaux dans les laboratoires et interdire les pratiques cruelles. D'autres pays ont suivi, avec la création de comités d'éthique et l'établissement de règles de bien-être animal dans le cadre des recherches scientifiques.

1.6. Les années récentes : les 3R et l'émergence des alternatives

Dans la seconde moitié du XXe siècle et au XXIe siècle, la réglementation sur l'expérimentation animale a continué de se renforcer, avec l'émergence des principes des **3R** (*Réduction, Remplacement, Raffinement*) développés par les scientifiques *William Russell et Rex Burch* dans les années 1950. Ces principes ont profondément influencé la manière dont les expériences sont menées aujourd'hui. Bien que les modèles animaux restent importants dans certains domaines, les alternatives (telles que les études épidémiologiques, les modèles *in vitro* cellulaires, organiques et tissulaires, les modèles mathématiques et informatiques, les techniques basées sur l'utilisation de l'intelligence artificielle ... etc) progressent rapidement et offrent des solutions prometteuses pour réduire, voire éliminer, l'utilisation des animaux en recherche biomédicale.

Chapitre 2 : Les fondements scientifiques de l'expérimentation animale

L'expérimentation animale constitue un pilier essentiel de la recherche biomédicale, permettant des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes biologiques, le développement de traitements et l'amélioration de la santé humaine et animale. Ce chapitre explore les fondements scientifiques de cette pratique, en abordant ses justifications, ses applications, les modèles animaux utilisés, les systèmes physiologiques étudiés et les méthodes de mesure employées.

2.1. Arguments scientifiques justifiant l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale

Plusieurs arguments sont en faveur de la nécessité d'utilisation des animaux expérimentaux pour faire progresser la recherche scientifique, en particulier dans le domaine médical :

- **Complexité biologique** : Les animaux partagent des systèmes biologiques similaires à ceux des humains, ce qui permet d'étudier des interactions complexes.
- **Éthique humaine** : Tester des traitements sur des animaux avant les humains réduit les risques pour les patients.
- **Réglementation** : Les autorités réglementaires (comme la FDA ou l'EMA) exigent souvent des tests sur animaux avant les essais cliniques humains.

L'utilisation d'animaux en recherche biomédicale a effectivement joué un rôle crucial dans de nombreuses avancées médicales et scientifiques (**Figure 1**). De nombreuses avancées thérapeutiques ont ainsi été rendues possibles. Certains exemples marquants de découvertes et de progrès sont à citer :

- **Découverte des antibiotiques** : Alexander Fleming a testé la pénicilline sur des souris dans les années 1920, ce qui a conduit à la première utilisation d'antibiotiques pour traiter les infections bactériennes.

- **Développement de vaccins** : à titre d'exemple, Louis Pasteur a utilisé des lapins pour développer le vaccin contre la rage à la fin du XIXe siècle. Les tests sur des singes ont permis à Jonas Salk de développer le premier vaccin contre la polio dans les années 1950. Dernièrement, les vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont été conçus et développés grâce à des essais sur des souris et des primates.
- **Compréhension des maladies infectieuses** : Les études sur des rongeurs ont contribué à la mise au point de médicaments antipaludéens. Les recherches sur des singes ont permis de mieux comprendre le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) et de développer des traitements antirétroviraux contre le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- **Découvertes en endocrinologie** : Les expériences sur des chiens ont permis à Frederick Banting et Charles Best de découvrir l'insuline dans les années 1920, révolutionnant le traitement du diabète.
- **Avancées en neurologie** : la poule a été utilisée comme modèle animal notamment en embryologie et en biologie du développement. Les tests sur des primates ont permis de comprendre le rôle de la dopamine et de développer des traitements de la maladie de Parkinson comme la L-DOPA. Par ailleurs, les rongeurs ont été jusque-là les principaux animaux utilisés pour le développement de médicaments psychotropes ; tels que : les antidépresseurs et les antipsychotiques. De plus en plus, les poissons comme le poisson zèbre, sont utilisés pour étudier les effets des psychotropes en raison de leur système nerveux relativement simple.
- **Traitements contre le cancer** : Les premières chimiothérapies ont été testées sur des souris pour évaluer leur efficacité contre les tumeurs. Les rats sont aussi largement utilisés mais certains modèles animaux, tel que le poisson zèbre, devient un modèle puissant pour étudier les cancers en raison de sa transparence, qui permet de visualiser la formation et la progression des tumeurs en temps réel. Son génome est facilement modifiable, ce qui permet de créer des modèles de mutations spécifiques et d'améliorer les traitements.
- **Traitements des maladies cardiovasculaires** : Des tests sur des rats et des chiens ont permis de développer des médicaments comme les bêta-bloquants. De plus, les techniques chirurgicales ont été perfectionnées grâce à des études sur des animaux

(les porcs en particulier) pour le développement des Stents et la mise au point des pontages coronariens.

- **Thérapies géniques** : Les modèles animaux, en particulier les souris génétiquement modifiées (mais aussi le rat, le chien, les macaques, le porc, le poisson zèbre...) ont été essentiels pour développer des thérapies géniques pour des maladies comme les maladies cardiaques, neuromusculaires, rétiniennes, les maladies de sang ou encore la mucoviscidose.
- **Techniques médicales et chirurgicales** : Les techniques de circulation extracorporelle (machine cœur-poumon) ainsi que la transplantation d'organe ont été testées sur des chiens et des porcs. La première transplantation cardiaque a été réalisée pour la première fois par *Christiaan Barnard* en 1967. D'autres techniques ont été expérimentées sur des animaux avant d'être appliquées à l'homme (ex. transfusions sanguines, chirurgie réparatrice, greffe de peau, reconstruction orthopédique....)
- **Médecine régénérative** : La recherche sur des souris ont permis de comprendre le potentiel des cellules souches pour régénérer des tissus endommagés. Ex. Les tissus cardiaques endommagés après un infarctus, la moelle épinière après une lésion traumatique....
- **Développement de prothèses et d'implants**: Les tests sur des animaux ont permis de valider la sécurité et l'efficacité des prothèses articulaires, des implants rétiniens, cochléaires, dentaires et d'autres dispositifs médicaux (stimulateurs et valves cardiaques, stents libérant des médicaments...)

2.2. Intérêts de l'utilisation des animaux dans l'expérimentation

- **Similitude biologique** : Les similitudes biologiques entre animaux et humains représentent un atout majeur pour la recherche biomédicale. Les mammifères, en particulier, partagent de nombreuses similitudes y compris des organes et des systèmes physiologiques. Ce-ci rend les animaux appropriés pour modéliser des maladies humaines et tester l'efficacité et l'innocuité des nouveaux traitements avant leur utilisation chez l'homme.
- **Cycles de vie plus courts** : Les animaux, comme les rongeurs, ont des cycles de vie beaucoup plus courts que les humains, ce qui permet aux chercheurs d'étudier les

effets des traitements et des maladies sur toute la durée de vie, voire sur plusieurs générations, en un laps de temps relativement court.

- **Contrôle expérimental** : Les études animales offrent un niveau de contrôle expérimental plus élevé que les études humaines, permettant aux chercheurs d'isoler des variables spécifiques et d'étudier les mécanismes sous-jacents des maladies.
- **Compréhension des processus biologiques fondamentaux** : L'étude des mécanismes biologiques sous-jacents aux maladies humaines a permis aux chercheurs de comprendre les processus biologiques fondamentaux, tels que le fonctionnement du système immunitaire, le développement du cerveau, la régulation des hormones, la physiologie et la pathologie. L'objectif principal de la physiologie appliquée aux animaux de laboratoire est de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux processus physiopathologiques humains et d'évaluer des approches thérapeutiques dans des conditions contrôlées. En effet, certains processus biologiques sont trop complexes pour être étudiés uniquement avec des cultures cellulaires ou des modèles informatiques, et l'utilisation d'animaux vivants permet d'appréhender les interactions systémiques entre organes et tissus.
- **Biologie comparative** : Les animaux de laboratoire permettent de tester des hypothèses biologiques dans un cadre vivant, simulant des conditions physiopathologiques similaires à celles observées chez l'homme. Cette approche est indispensable pour des domaines aussi variés que :
 - **La pharmacologie** : Tester l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments (ADME).
 - **Les maladies humaines** : comme le diabète, le cancer, les maladies neurodégénératives, les troubles cardiovasculaires et respiratoires, etc.
 - **Les réponses immunitaires** : Observer la réaction du système immunitaire face à des agents pathogènes ou des traitements thérapeutiques.
- **Les modèles *in vitro* versus *in vivo*** : Bien que les tests *in vitro* soient utiles pour les étapes préliminaires, ils ne suffisent généralement pas à eux seuls pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, ils sont souvent trop simplifiés pour reproduire fidèlement des maladies multifactorielles et doivent être validés par des études *in vivo* notamment pour la mise en marché d'un médicament.

Les tests *in vivo* sont souvent considérés comme supérieurs aux tests *in vitro* pour leur capacité à reproduire la complexité biologique et les interactions systémiques d'un

organisme entier. Ils peuvent révéler des mécanismes ou des effets inattendus qui ne seraient indétectables *in vitro*. Les animaux fournissent un environnement physiologique réaliste, avec des facteurs comme la circulation sanguine, le système nerveux et les interactions avec le microbiome. Les tests sur des animaux permettent également d'observer à court et à long-terme, les effets systémiques de la progression d'une maladie, l'effet d'un traitement ou d'une exposition à une substance, comme les effets secondaires sur d'autres organes ou la distribution d'un médicament dans tout le corps.

Cependant, il est important de noter que l'utilisation d'animaux en recherche soulève des questions éthiques et que des efforts sont en cours pour développer et promouvoir des méthodes alternatives (comme les modèles *in vitro*, les organoïdes ou les simulations informatiques) afin de réduire, voire éliminer, le recours aux animaux.

La **figure 2** illustre les intérêts principaux d'utiliser des animaux dans la recherche expérimentale.



Figure 2 : Avantages de l'utilisation des animaux dans l'expérimentation scientifique.

2.3. Les différents modèles animaux utilisés en recherche biomédicale

Dans un cadre de recherche biologique, les animaux sont utilisés pour étudier un large éventail de phénomènes biologiques, dont voici les principaux modèles :

- **Modèles mammifères :**

Les animaux tels que le porc, le mouton, le chien et le chat ont servi de base à la recherche biomédicale au cours des dernières décennies.

Néanmoins, ces modèles sont coûteux, laborieux, pouvant donner des résultats qui ne sont pas toujours transposables à la situation humaine. Plus récemment, ces modèles ont donné lieu à d'importants dilemmes sociaux et éthiques. Par conséquent, la perspective de changements dans le scénario scientifique global et le principe des trois R (réduction, remplacement et raffinement) ont contribué au développement des méthodes alternatives innovantes à l'utilisation de mammifères (**Figure 3**).

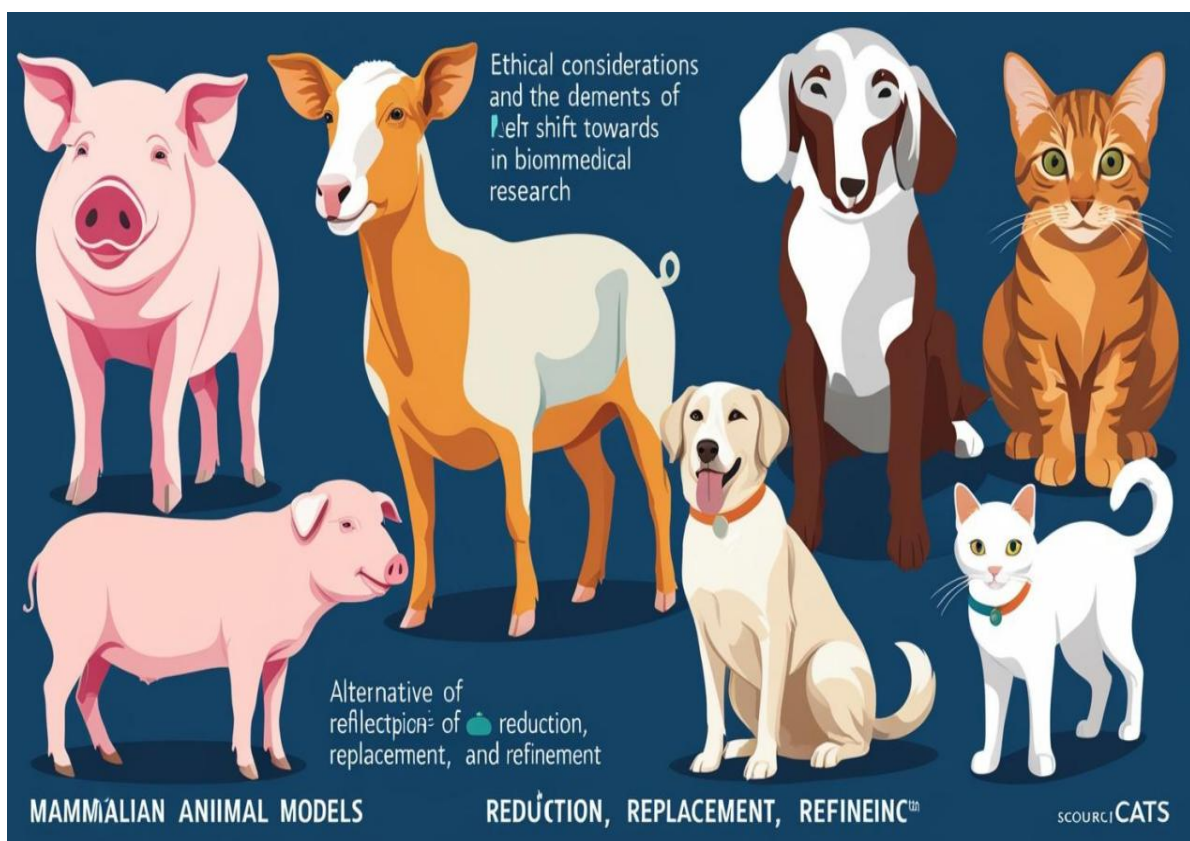


Figure 3 : Modèles animaux et considérations éthiques en recherche biomédicale

- **Les modèles de rongeurs :**

Ils ont traditionnellement été utilisés pour évaluer la toxicité des produits chimiques alimentaires, mais cette approche est coûteuse, prend du temps et soulève également des problèmes éthiques. Les murins (Souris, rats, lapins) sont les animaux les plus utilisés en recherche biomédicale, notamment pour étudier la génétique, les maladies infectieuses, les troubles neurodégénératifs, etc (Figure 4).

- **Modèles non-mammifères :**

Les modèles non mammifères tels que Danio rerio (poisson-zèbre), Artemia salina (crevette saumâtre), Gallus gallus domesticus (poule), Caenorhabditis elegans (ver rond), Drosophila melanogaster (mouche des fruits), Galleria mellonella (grande fausse teigne), utilisés pour des études génétiques et comportementales, se sont révélés adaptés à l'étude de la toxicité des risques alimentaires (Figure 5). Leurs avantages sont notamment leur faible coût, leur cycle de vie court, leur adaptabilité au criblage à haut débit et leur adhésion aux principes des 3R (remplacement, réduction et raffinement).

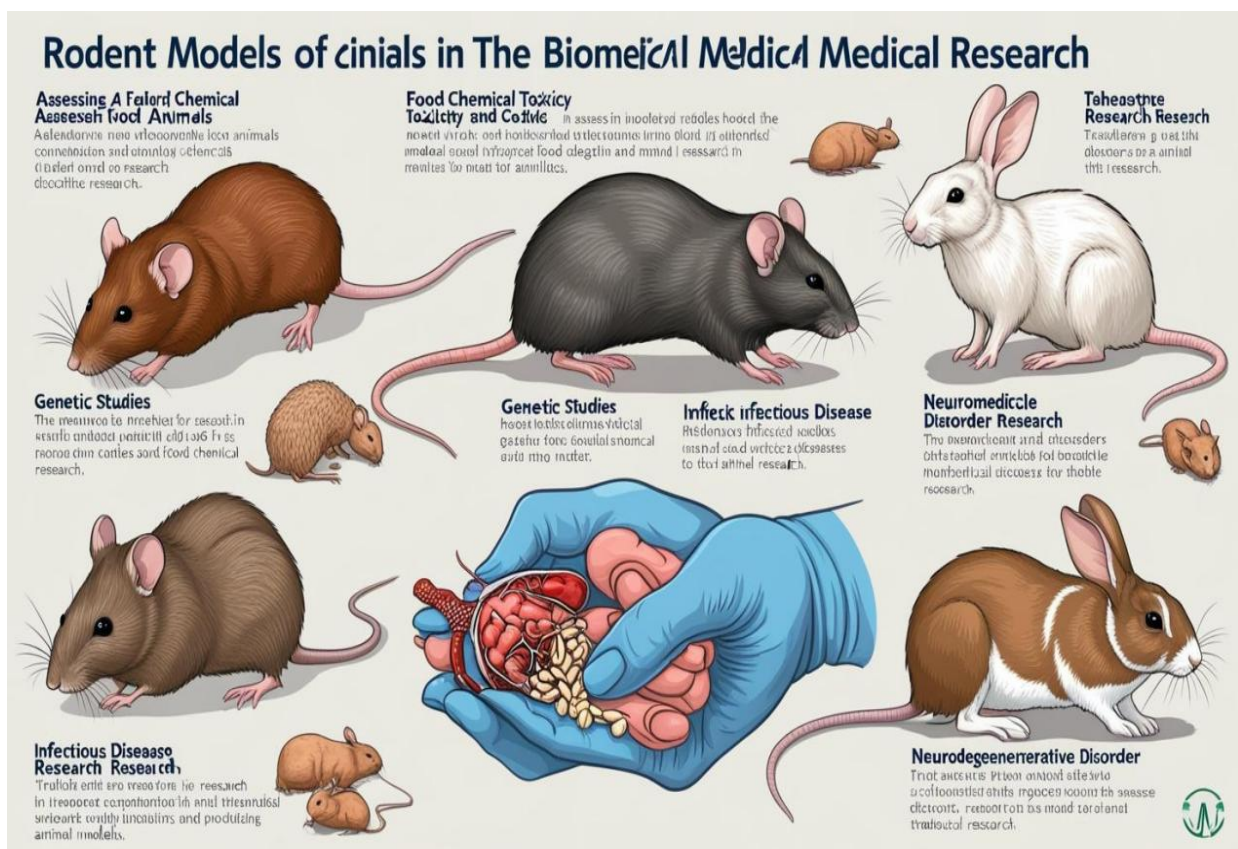


Figure 4 : Les rongeurs comme modèles incontournables en recherche biomédicale.

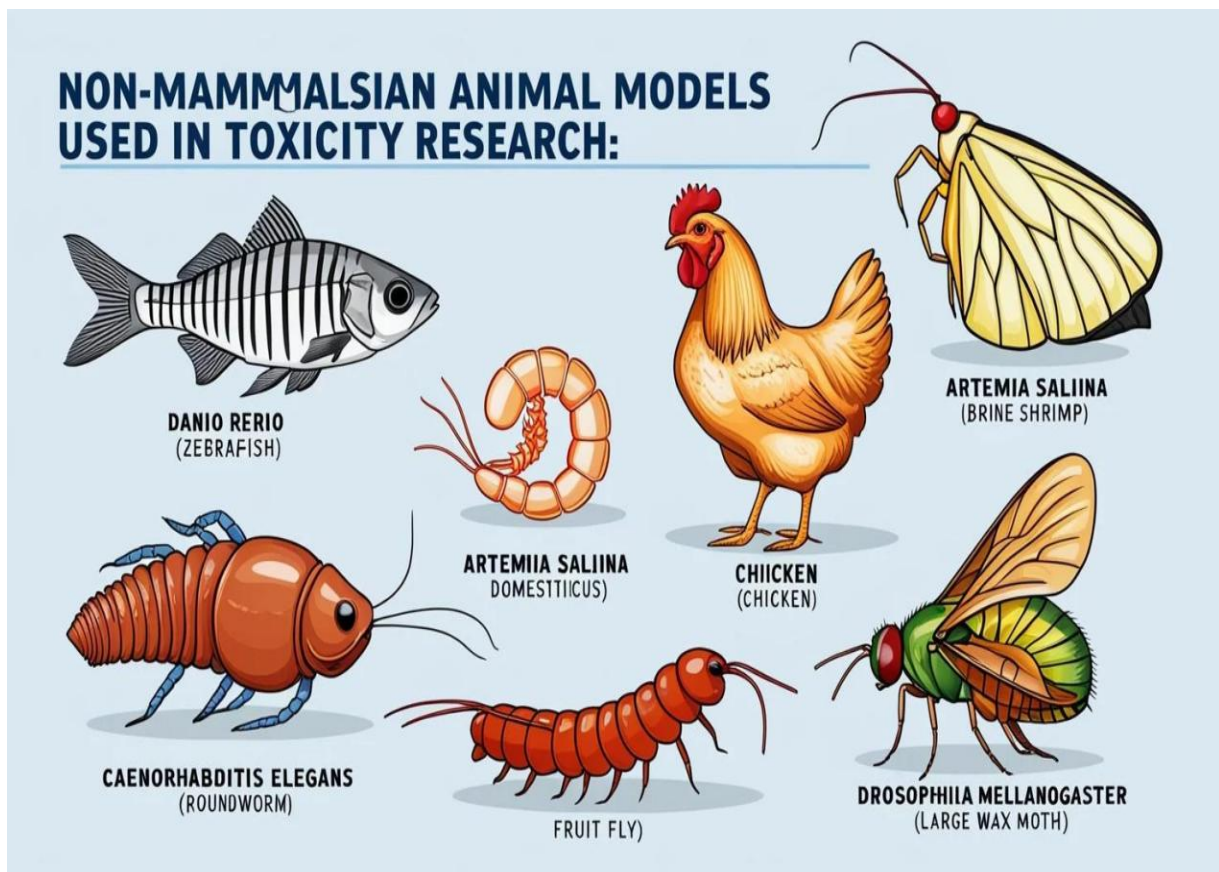


Figure 5 : Modèles animaux non mammifères utilisés en recherche toxicologique.

- **Primates non humains (PNH):**

L'utilisation de modèles animaux, en particulier les primates non humains (PNH), dans la recherche biomédicale est un sujet complexe et souvent controversé (**Figure 6**). Coûteux à élever et à maintenir en captivité, leur utilisation nécessite des infrastructures spécialisées et un personnel qualifié, ce qui limite leur accessibilité. Les macaques, les babouins et les chimpanzés, sont largement utilisés en raison de leur proximité génétique, physiologique et comportementale avec les humains. Les PNH partagent environ 90 à 98 % de leur ADN avec les humains, selon les espèces. Cette similarité en fait des modèles précieux pour étudier des maladies humaines, développer des thérapies et comprendre les mécanismes biologiques fondamentaux. Les caractéristiques des PNH font d'eux des modèles indispensables pour certaines recherches, notamment en :

- **Neurosciences** : Les maladies neurodégénératives (ex. La maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson), les troubles psychiatriques (ex. dépression et la schizophrénie), ou encore la psychologie comparée,

- **Maladies infectieuses** : Le VIH (SIDA), la tuberculose, le paludisme et plus récemment, le COVID-19.
- **Développement de médicaments** : Avant les essais cliniques humains, les médicaments sont souvent testés sur des PNH pour évaluer leur efficacité et leur toxicité. (ex. traitements contre le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies auto-immunes).
- **Thérapies géniques et cellulaires** : Les PNH sont indispensables pour développer et tester des thérapies innovantes, telles que les thérapies géniques pour les maladies rares ou les greffes de cellules souches.

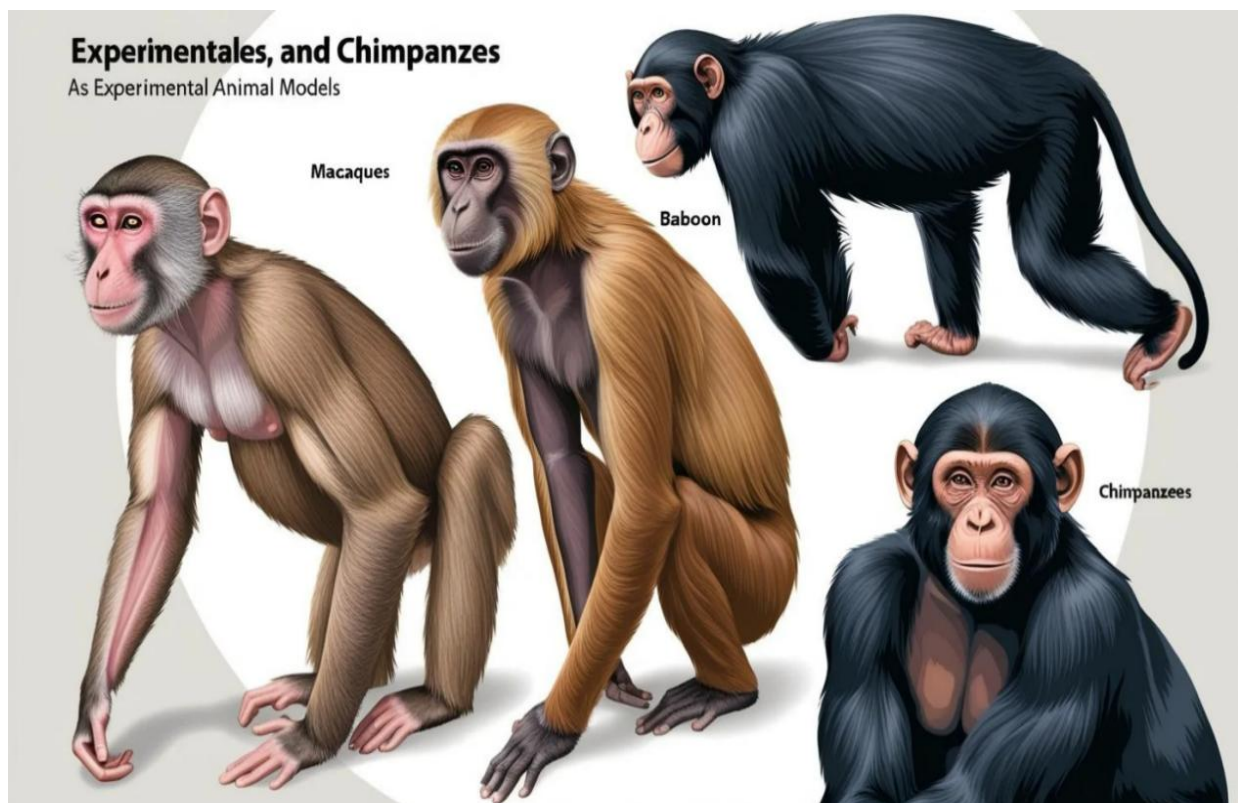


Figure 6 : Primates non humains utilisés comme modèles animaux expérimentaux.

2.4. Principaux systèmes physiologiques étudiés sur les animaux de laboratoire

- **Le système cardiovasculaire :**

Le système cardiovasculaire, comprenant le cœur et les vaisseaux sanguins, est un domaine d'étude essentiel pour comprendre des maladies comme l'hypertension, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et l'insuffisance cardiaque.

Les animaux de laboratoire, comme les rats, les souris et parfois les primates non humains, sont utilisés pour :

- Étudier la régulation de la pression artérielle,
 - Observer les effets de médicaments antihypertenseurs ou de traitements vasodilatateurs,
 - Analyser la réponse du cœur au stress ou à un infarctus induit par la ligature d'une artère coronaire.
- **Le système respiratoire :**

L'étude du système respiratoire chez les animaux de laboratoire permet de mieux comprendre des maladies comme l'asthme, la fibrose pulmonaire, ou la chronicité des infections pulmonaires. Des techniques comme la spirométrie et la mesure de la fonction pulmonaire sont souvent utilisées chez des modèles animaux (rats, souris, chiens) pour évaluer :

- La dynamique de la ventilation pulmonaire,
- Les effets des drogues respiratoires (bronchodilatateurs, anti-inflammatoires),
- Les mécanismes de régulation de la respiration.

- **Le système nerveux central :**

La physiologie du système nerveux central (SNC) est cruciale pour étudier des troubles tels que les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), les accidents vasculaires cérébraux, les troubles de l'humeur, et les troubles neuropsychiatriques. Les animaux modèles comme la souris, le rat ou le singe sont utilisés pour :

- Tester l'efficacité des traitements neurologiques et psychotropes,
- Observer l'impact des lésions cérébrales et de leur réparation,
- Étudier les mécanismes d'apprentissage et de mémoire dans des tests comportementaux.

- **Le système endocrinien :**

L'étude des hormones et de leur régulation est essentielle pour comprendre des maladies comme le diabète, les troubles thyroïdiens et les troubles de la reproduction. Les modèles animaux, en particulier les souris transgéniques et les rats, sont utilisés pour :

- Observer l'effet des hormones sur le métabolisme (insuline, cortisol, hormones thyroïdiennes),
- Tester de nouveaux traitements contre le diabète (insuline et médicaments antidiabétiques),
- Étudier les effets des déséquilibres hormonaux sur la croissance et le développement.

- **Le système immunitaire :**

Le système immunitaire est crucial pour défendre l'organisme contre les infections et les cancers. Les animaux de laboratoire sont utilisés pour étudier les réponses immunitaires, notamment les mécanismes de l'immunité innée et adaptative. Les rats, souris et lapins sont des modèles courants pour :

- Tester des vaccins et des traitements antiviraux,
- Analyser les mécanismes d'auto-immunité (ex. la sclérose en plaques ou le lupus),
- Observer l'effet de médicaments immunosuppresseurs.

- **Le métabolisme et la physiologie de l'alimentation :**

La physiologie du métabolisme et de l'alimentation chez les animaux de laboratoire est un domaine fondamental pour étudier des maladies métaboliques telles que l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie. Les modèles animaux sont utilisés pour observer :

- L'effet des régimes alimentaires sur la santé (régimes riches en graisses, jeûne intermittent),
- La régulation de la prise alimentaire, la dépense énergétique et la croissance.

La **figure 7** illustre les principaux systèmes biologiques étudiés en laboratoire pour comprendre les mécanismes physiopathologiques et évaluer les effets de divers traitements ou substances.

2.5. Les méthodes et techniques de mesure en physiologie animale

Les recherches en physiologie animale s'appuient sur un large éventail de techniques de mesure permettant d'évaluer les fonctions organiques et systémiques dans des conditions expérimentales contrôlées :

- **Test de toxicité :** Tests de sécurité de nouveaux médicaments, substances chimiques, produits cosmétiques.

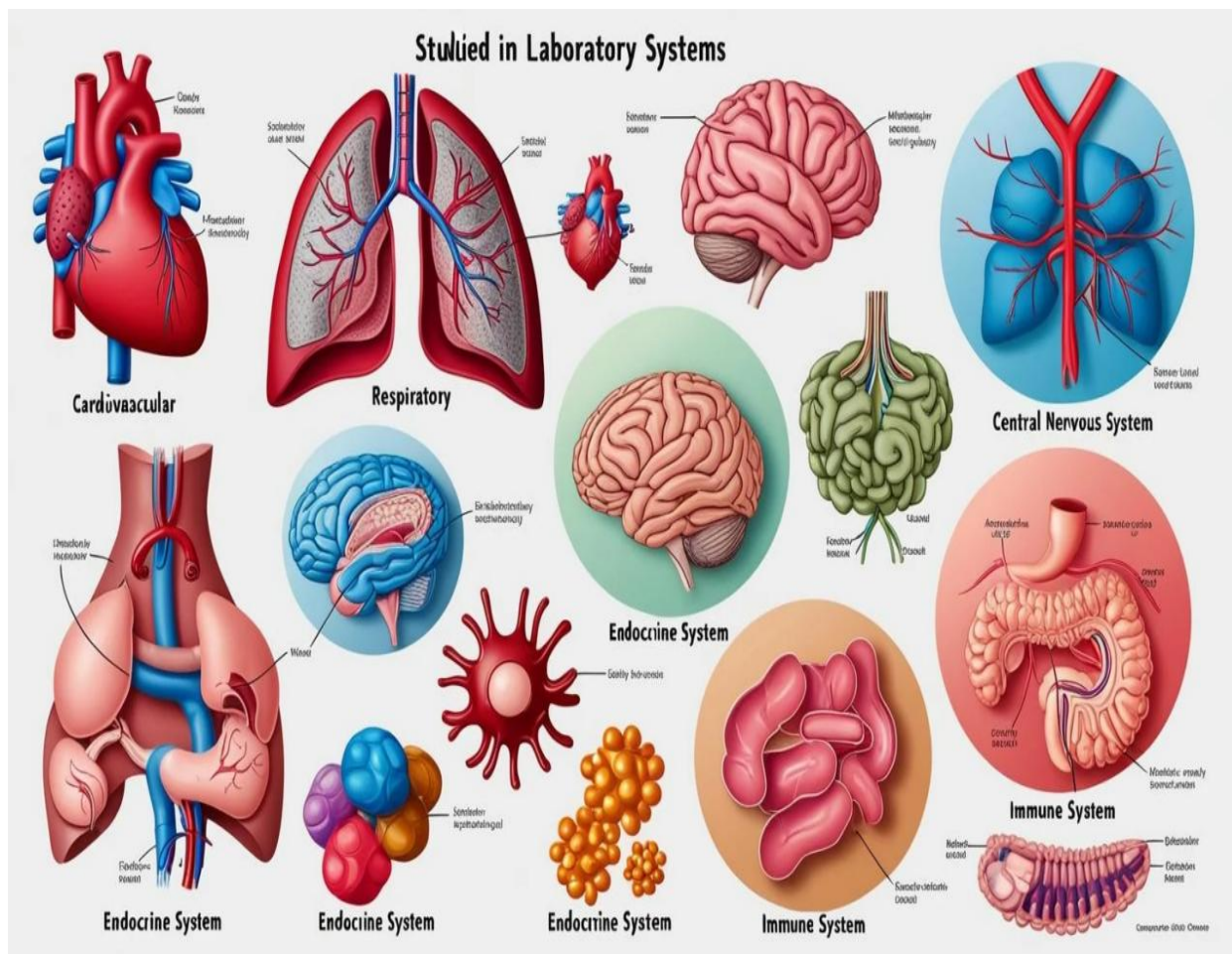


Figure 7 : Principaux systèmes biologiques étudiés en laboratoire.

- **Mesures physiopathologiques (Modèles de maladies) :** Recherche sur les cancers, les maladies neurodégénératives (électroencéphalogrammes), les troubles cardiovasculaires (Tension artérielle, débit cardiaque, électrocardiogrammes), maladies pulmonaires (test de capacité pulmonaire) etc.
- **Imagerie médicale :** Utilisation de l'IRM, de l'échographie ou de la tomodensitométrie (CT scan) pour observer des structures internes en 3D.
- **Techniques de biopsie et d'échantillonnage :** Réalisation de prélèvements biologiques pour analyser la composition des tissus et des fluides corporels (sang, urine, liquides corporels).
- **Neurosciences et comportement :** Évaluation des réponses comportementales, cognitives et motrices des animaux dans des paradigmes expérimentalement contrôlés.

- **Génétique et biotechnologie** : Génétique de la souris, technologies de transgénèse, CRISPR.

2.6. Les critères de succès et d'échec des expériences sur les animaux

Pour garantir la rigueur scientifique et la reproductibilité, plusieurs principes et méthodes doivent être appliqués. La mesure rigoureuse des résultats est un aspect essentiel pour garantir la validité scientifique et la reproductibilité des données. Plusieurs principes et méthodes doivent être pris en compte et appliqués :

- **Atteinte des objectifs scientifiques :**

L'expérience est considérée comme un succès si elle répond à la question de recherche posée, valide une hypothèse ou génère des données utiles pour la compréhension d'un mécanisme biologique ou le développement d'une thérapie.

- **Reproductibilité :**

C'est un pilier de la science, mais elle reste un défi majeur dans la recherche animale. L'une des stratégies pour l'améliorer est d'utiliser des lignes directrices internationales pour standardiser la conception, la conduite et le rapport des études ; auxquelles s'ajoute l'adoption des protocoles uniformes pour l'élevage, les soins et les procédures expérimentales. Les résultats doivent être reproductibles dans des conditions similaires, ce qui renforce leur validité, si non, l'expérience est considérée comme non fiable. Les animaux doivent être répartis de manière aléatoire dans les groupes expérimentaux et témoins pour éviter les biais (randomisation). Par ailleurs, les chercheurs doivent être "aveugles" aux groupes expérimentaux lors de la collecte et de l'analyse des données pour éviter les biais cognitifs (blindage). Enfin, toutes les étapes expérimentales doivent être documentées de manière précise pour permettre la reproductibilité.

- **Validité statistique :**

Une taille d'échantillon adéquate doit être calculée pour garantir une puissance statistique suffisante. De plus, les résultats doivent être mesurés à l'aide de méthodes quantitatives et objectives (ex. mesures biologiques, tests comportementaux standardisés, imagerie médicale). Les données doivent ensuite être analysées à l'aide de méthodes statistiques adaptées à la conception expérimentale (tests t, ANOVA, régression, etc.). Elles doivent, en revanche, montrer une puissance et signification statistique ($p\text{-value} < 0,05$) suffisantes pour éviter les faux négatifs. Si les données ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les groupes expérimentaux

et témoins, l'expérience peut être considérée comme un échec. Les résultats, y compris les données négatives ou non significatives, doivent être publiés pour éviter le biais de publication.

- **Transposition aux humains :**

Dans le cadre des études précliniques, la transposition des résultats aux humains constitue un enjeu majeur. Un succès partiel peut être reconnu lorsque les données issues des modèles animaux ou in vitro montrent une pertinence biologique ou pharmacologique suffisante pour envisager une application chez l'homme. Cela signifie que, même en l'absence d'une efficacité complète ou d'une sécurité totalement démontrée à ce stade, les résultats permettent de formuler des hypothèses solides sur le comportement du candidat médicament chez l'humain. Cette transposition repose sur des similitudes de mécanismes d'action, de voies métaboliques, ou encore de profils pharmacocinétiques entre les espèces. Elle peut également se manifester par l'identification de cibles thérapeutiques conservées ou de biomarqueurs applicables à l'homme. Ainsi, la capacité d'un modèle préclinique à prédire, même partiellement, les effets cliniques futurs constitue un critère de réussite non négligeable, car elle oriente la suite du développement, justifie le passage à l'essai clinique, et optimise la conception des protocoles chez l'humain.

- **Artefacts expérimentaux :**

Lors d'une étude préclinique, la qualité et la fiabilité des résultats dépendent fortement des outils et méthodes utilisés pour les obtenir. Si les tests, protocoles ou appareils de mesure ne sont pas correctement validés ou standardisés, cela peut introduire des erreurs ou des biais qui faussent l'interprétation des données. On parle alors d'artefacts expérimentaux : ce sont des résultats qui ne reflètent pas la réalité biologique, mais qui sont dus à des défauts dans le système de mesure ou dans les conditions expérimentales. Par exemple, un appareil mal calibré, un protocole mal suivi ou une mauvaise manipulation peuvent produire des données trompeuses. De même, des facteurs confondants (comme la variabilité entre les animaux, le stress, ou des conditions environnementales non contrôlées) peuvent influencer les résultats sans qu'on s'en rende compte. Ces artefacts compliquent l'analyse et peuvent conduire à tirer de mauvaises conclusions, voire à écarter à tort un candidat médicament prometteur. C'est pourquoi il est essentiel, en amont, de s'assurer de la rigueur technique de l'étude, en

validant tous les outils utilisés et en mettant en place des contrôles pour limiter les sources d'erreur.

- **Mortalité ou morbidité excessive chez les animaux :**

Une mortalité ou une morbidité trop importante chez les animaux pendant une étude préclinique est un signal d'alerte majeur. Cela peut indiquer une toxicité inattendue du produit testé, des conditions expérimentales inadaptées ou encore des erreurs dans le protocole. Au-delà des implications éthiques, cela remet en question la validité scientifique de l'étude : si trop d'animaux meurent ou présentent des symptômes graves, les données obtenues deviennent difficilement exploitables, voire complètement inutilisables. L'intégrité de l'étude est alors compromise, et il peut être nécessaire de l'interrompre, voire de tout recommencer.

À l'inverse, une expérience peut être considérée comme réussie si elle permet d'atteindre les objectifs scientifiques tout en limitant au maximum la souffrance animale. Cela s'inscrit dans le respect des principes des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner), qui visent à rendre la recherche animale plus éthique. Minimiser la douleur, le stress, et les risques pour les animaux tout en garantissant des résultats fiables est un équilibre délicat, mais essentiel. Une étude bien conçue est donc celle qui anticipe ces risques, met en place des critères d'arrêt clairs, et intègre des mesures pour surveiller l'état de santé des animaux tout au long de l'expérimentation.

- **Contrôle des variables :**

Dans une étude préclinique, le contrôle rigoureux des conditions expérimentales est fondamental pour garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats. Des facteurs apparemment secondaires (comme la température de la salle, le cycle lumière/obscurité, le type de litière ou encore le régime alimentaire) peuvent en réalité influencer de manière significative le comportement, la physiologie ou la réponse au traitement chez les animaux. Si ces variables ne sont pas strictement encadrées, elles peuvent introduire des biais ou des fluctuations dans les données, rendant les résultats difficiles à interpréter ou à comparer d'une étude à l'autre.

De la même manière, le choix des modèles animaux utilisés joue un rôle central. Il est essentiel de sélectionner des animaux dont les caractéristiques sont bien connues et adaptées aux objectifs de l'étude : âge, sexe, origine génétique, état de santé général,

etc. Une trop grande hétérogénéité dans ces paramètres peut accroître la variabilité des réponses observées, ce qui diminue la puissance statistique de l'étude et complique l'identification d'effets réels. À l'inverse, un modèle bien défini et cohérent permet d'obtenir des résultats plus clairs, plus fiables et plus facilement reproductibles dans d'autres laboratoires ou dans les phases suivantes du développement.

2.7. Variables associées à l'expérimentation animale : Aspects pratiques

Plusieurs facteurs influencent les soins et la manipulation des animaux en recherche. Certains éléments clés sont à considérer pour assurer le bien-être des animaux. Une attention particulière est portée sur les conditions de vie, les rythmes biologiques et les sources de stress potentielles afin de garantir des pratiques éthiques et des résultats scientifiques fiables (**Figure 8**).

- **Facteurs environnementaux :**

L'environnement dans lequel vivent les animaux doit être soigneusement contrôlé. Des paramètres comme la température, l'humidité relative, la ventilation, l'éclairage (naturel ou artificiel), le bruit ambiant, mais aussi la qualité de la nourriture, de l'eau et de la litière, peuvent tous influencer leur comportement et leur physiologie. Par exemple, un excès de bruit ou une lumière continue peuvent perturber les rythmes circadiens et induire du stress, ce qui peut fausser les réponses expérimentales. Une ventilation inadaptée peut affecter la qualité de l'air et provoquer des troubles respiratoires. La nourriture, si elle n'est pas équilibrée ou constante, peut aussi modifier le métabolisme des animaux. Ces éléments doivent donc être standardisés autant que possible pour assurer des conditions de vie stables et propices à des résultats fiables.

- **Facteurs physiologiques :**

Chaque animal a ses propres caractéristiques biologiques, qui peuvent influencer sa réaction à un traitement ou à une procédure. L'âge, le sexe, le patrimoine génétique, l'état de santé, le statut reproducteur ou encore le niveau de stress sont autant de variables importantes à considérer. Par exemple, un animal jeune ne réagira pas de la même manière qu'un adulte, et certaines pathologies préexistantes peuvent modifier la pharmacocinétique d'un médicament. De plus, des variations génétiques, même subtiles, peuvent entraîner des différences majeures dans la sensibilité aux traitements. Enfin, le rythme biologique de l'animal (cycle veille/sommeil, activité hormonale, etc.) peut influencer les réponses expérimentales. Il est donc essentiel de bien caractériser les

animaux avant l'étude et de prendre en compte ces éléments dans l'analyse des résultats.

- **Facteurs liés aux manipulations expérimentales :**

La manière dont les animaux sont manipulés pendant l'expérience a également un impact important sur leur bien-être et sur la qualité des données recueillies. Cela inclut des éléments comme la durée de l'expérience, le type de cage utilisé (taille, matériau, enrichissement), le nombre d'animaux logés ensemble, et surtout la qualité des manipulations par le personnel. Des manipulations brusques, répétées ou mal maîtrisées peuvent entraîner du stress, voire des blessures, et perturber les mesures physiologiques ou comportementales. De même, un surpeuplement en cage peut provoquer de l'agressivité, de la compétition pour la nourriture, et des comportements anormaux. À l'inverse, un environnement bien adapté et une manipulation douce et régulière favorisent l'adaptation des animaux et réduisent les biais dans les observations.

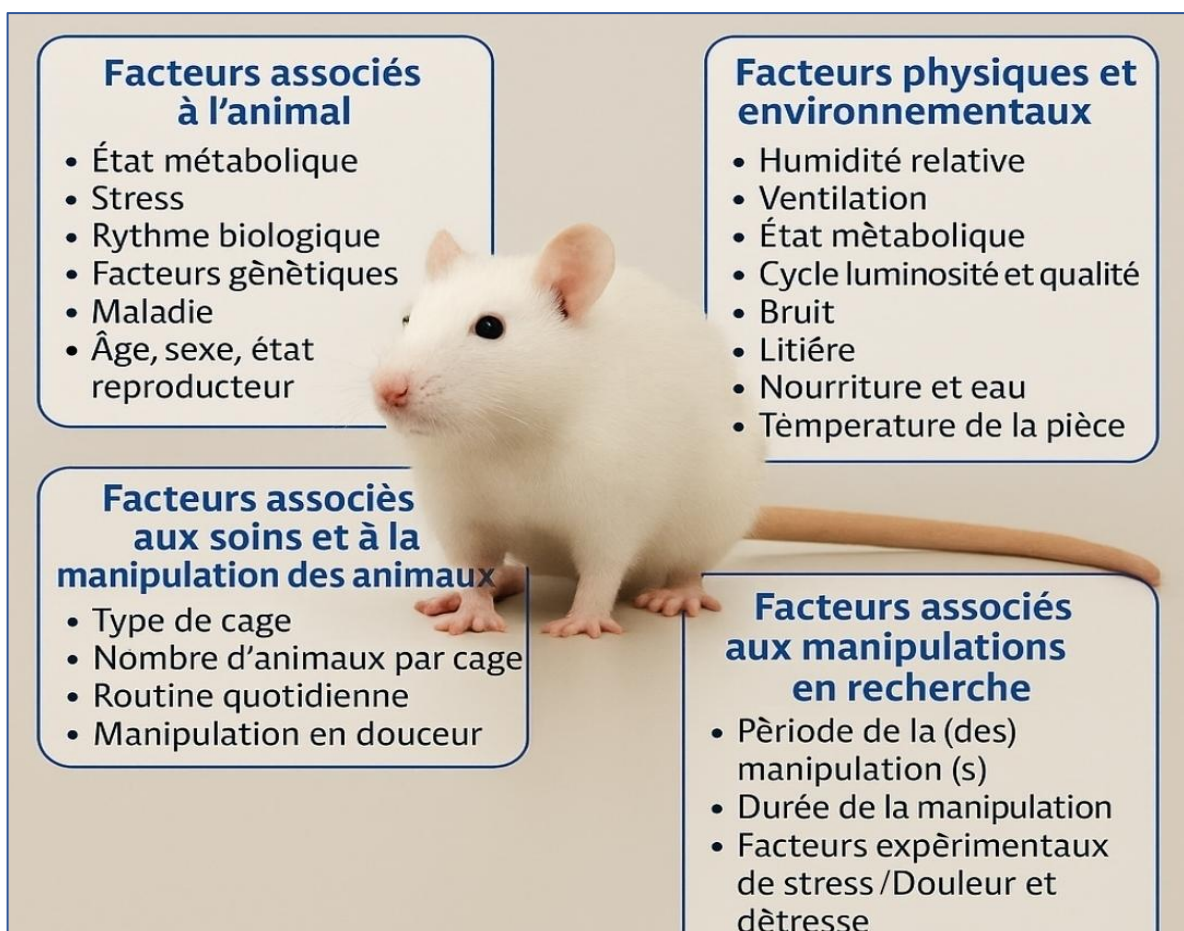


Figure 8 : Variables associées à l'expérimentation animale

Chapitre 3 : Cadre éthique et réglementaire en expérimentation animale

3.1. La souffrance animale : une question fondamentale

La souffrance des animaux utilisés dans les recherches scientifiques est l'une des préoccupations majeures de l'expérimentation animale. Les animaux, comme les rongeurs, les chiens, les porcs ou les primates non humains, peuvent être soumis à des procédures invasives, des injections de substances chimiques, des interventions chirurgicales, ou encore des conditions d'élevage et de manipulation de stress extrêmes (**Figure 9**). Ces traitements soulèvent des questions profondes sur le droit des animaux à être protégés contre la douleur et la souffrance, et sur la manière dont ces souffrances peuvent être justifiées au nom du progrès scientifique.

Les partisans de l'expérimentation animale arguent que l'utilisation d'animaux est essentielle pour des avancées médicales et scientifiques majeures, telles que le développement de nouveaux médicaments, le traitement des maladies humaines, ou encore la compréhension de processus biologiques complexes. Toutefois, ces justifications ne peuvent ignorer les considérations éthiques, notamment en ce qui concerne le respect des animaux en tant qu'êtres sensibles. La question de savoir si l'objectif scientifique justifie la souffrance imposée aux animaux est au centre de ce débat.

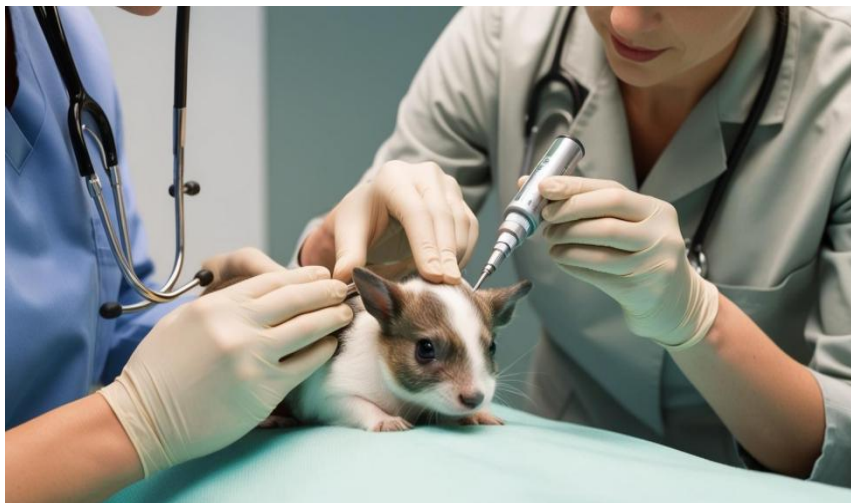


Figure 9 : Expérimentation animale en laboratoire : entre avancées scientifiques et enjeux éthiques.

3.2. Le principe des 3R :

L'expérimentation animale soulève de nombreuses questions éthiques qui ont été au cœur de débats philosophiques, scientifiques et sociaux pendant des siècles. Ces questions concernent non seulement la *souffrance animale*, mais aussi la *nécessité de la recherche scientifique* et les *alternatives possibles* à l'utilisation des animaux dans les laboratoires. Ces enjeux éthiques sont cruciaux dans la définition des pratiques de recherche, ils ont conduit à l'élaboration de réglementations strictes et de principes directeurs destinés à encadrer l'expérimentation animale dans un cadre de transparence, de rigueur scientifique, et de respect des valeurs humaines et animales.

L'expérimentation animale doit être strictement régulée par des lois et directives. Chaque projet de recherche impliquant des animaux doit obtenir une autorisation spécifique, qui est soumise à un comité éthique. Ce comité évalue la nécessité de l'expérimentation, l'importance des résultats attendus et les conditions de bien-être des animaux.

L'éthique de l'expérimentation animale repose sur une responsabilité collective qui inclut non seulement les chercheurs, mais aussi les législateurs, les institutions de recherche, et le grand public. Le rôle des *comités d'éthique* est essentiel pour évaluer chaque projet de recherche impliquant des animaux. Ces comités doivent s'assurer que les **principes des 3R** sont respectés et que l'expérimentation animale est menée de manière justifiée et rigoureuse. Les Trois R, développés par *Russell et Burch* en 1959, sont un ensemble de principes directeurs visant à promouvoir le bien-être des animaux utilisés dans la recherche scientifique. Ils représentent les concepts de **Remplacement, Réduction et Raffinement**. Ces principes encouragent les chercheurs à envisager attentivement les implications éthiques de leurs travaux et à minimiser tout préjudice potentiel pour les animaux (**Figure 10**).

- **Remplacement :**

Ce principe met l'accent sur la recherche de méthodes alternatives qui ne font pas appel à des animaux vivants. Il s'agit notamment de recourir à des cultures cellulaires, à des modèles informatiques ou à des organismes plus simples pour obtenir les résultats souhaités. La Directive 2010/63/UE de l'Union européenne souligne l'importance de ce principe en déclarant qu'une expérience ne doit pas être réalisée s'il existe une autre méthode scientifiquement satisfaisante n'impliquant pas l'utilisation d'un animal.

- **Réduction :**

Lorsque le remplacement n'est pas possible, le principe de réduction préconise l'utilisation du plus petit nombre d'animaux possible pour obtenir des données statistiquement significatives. Il s'agit de mettre en œuvre une conception expérimentale minutieuse, des techniques statistiques appropriées et le partage des tissus et des organes d'animaux sacrifiés. En réduisant le nombre d'animaux utilisés, on minimise le préjudice potentiel tout en maintenant la rigueur scientifique.

- **Raffinement :**

Le raffinement vise à améliorer les procédures expérimentales afin de minimiser la douleur et la détresse des animaux utilisés dans la recherche. Il s'agit notamment d'optimiser les conditions de logement et de manipulation, de fournir un enrichissement environnemental et d'utiliser des techniques d'anesthésie et d'analgésie appropriées. Des directives telles que le "PREPARE", qui propose une liste de contrôle simple à utiliser avant de commencer à travailler avec des animaux, peuvent aider les chercheurs à planifier correctement leurs protocoles expérimentaux.

L'expérimentation animale est au cœur du concept 3R. Dans la législation européenne, les expériences sur les animaux sont classées en fonction de leurs objectifs. Lorsqu'un scientifique atteint ses objectifs sans utiliser d'animaux, la demande des défenseurs des animaux d'abolir l'expérimentation animale est satisfaite. Ces aspects n'englobent évidemment pas toutes les différences et tous les accords entre les positions des défenseurs des animaux et celles des partisans de l'expérimentation animale. Ce n'est pas sans raison que la discussion sur les expériences sur les animaux a de multiples facettes et qu'elle continue d'être menée intensément à partir de toutes les positions.

Les statistiques allemandes officielles sur l'expérimentation animale en 2001 (Rapport gouvernemental sur la protection des animaux, 2002) dénombrent un total de 2,13 millions d'animaux de laboratoire, avec une tendance à l'augmentation. L'augmentation est attribuée aux expériences sur les animaux, en particulier dans le domaine de *la recherche fondamentale*, avec 926 294 animaux. Les autres animaux, plus d'un million, ont été utilisés pour *la recherche et le développement de produits et d'équipements* destinés à la médecine humaine, dentaire ou vétérinaire (509 101), *la production ou le contrôle de qualité de produits ou d'équipements* destinés à la médecine humaine, dentaire ou vétérinaire (289 273), les *enquêtes toxicologiques* ou autres *tests de sécurité* (189 996), le *diagnostic de maladies* (26 508), *l'éducation et la formation* (39 625) et à d'autres fins (145 764).

La Règle des 3R

En éthique de l'expérimentation animale

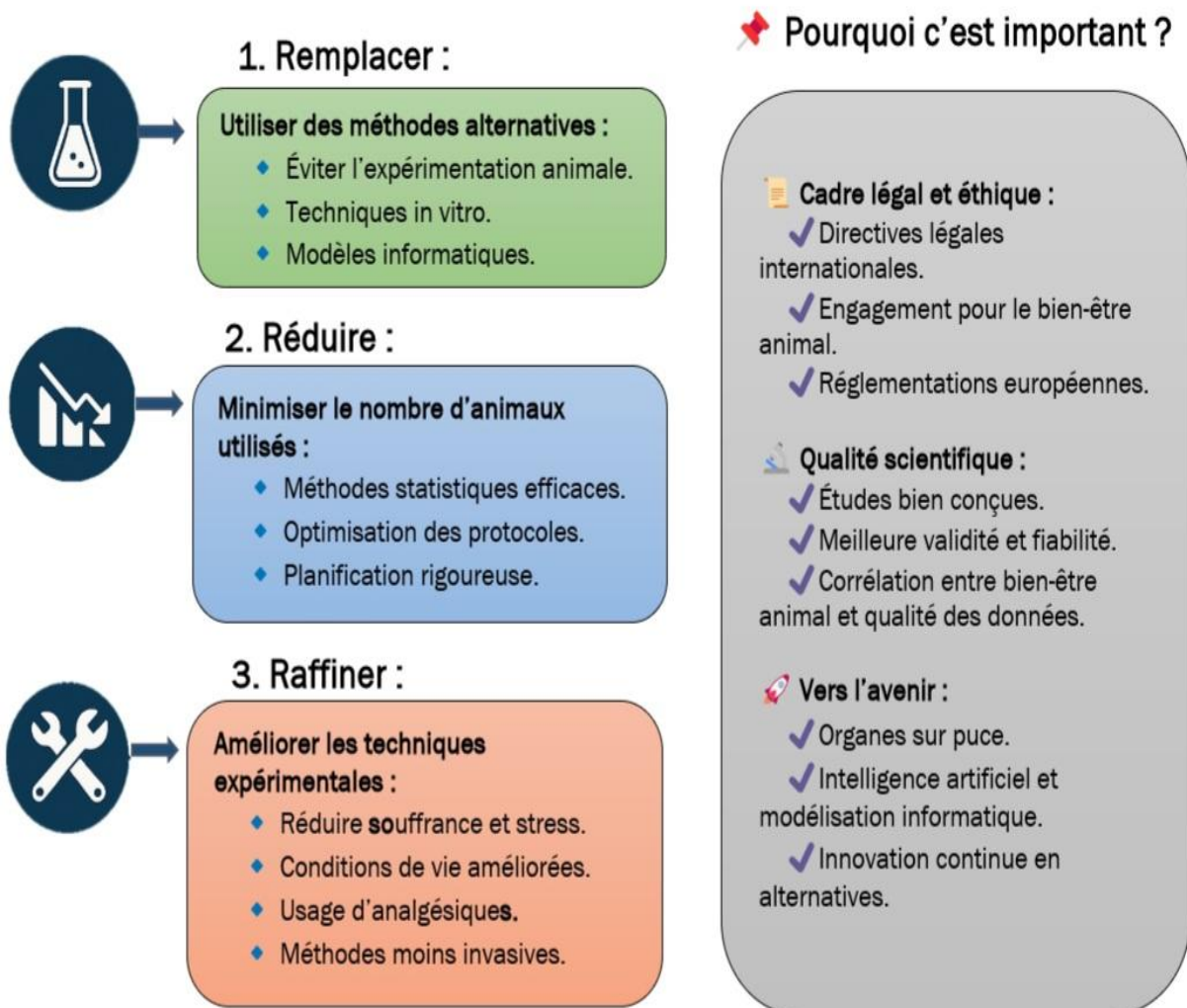


Figure 10 : Règles des trois R en éthique de l'expérimentation animale.

3.3. Arguments des partisans de l'utilisation des animaux expérimentaux

Du point de vue de ceux qui autorisent les expériences sur les animaux ou qui les pratiquent eux-mêmes, l'objectif de l'expérience est plus important que l'animal. C'est pourquoi la question suivante est au cœur de la recherche 3R : « Peut-on atteindre un objectif en faisant moins souffrir l'animal, en utilisant moins d'animaux ou en n'utilisant pas d'animaux du tout ? ». Le point de départ est que la responsabilité éthique de

l'homme est plus importante que celle de l'animal. L'objectif est de protéger l'homme des dommages causés par les substances et les produits ou des effets secondaires indésirables des médicaments, de comprendre les maladies et de trouver des traitements pour les guérir ou à les atténuer.

Pour défendre les expériences animales actuelles et futures, les scientifiques aiment présenter leurs patients ayant subi une transplantation d'organe, c'est-à-dire ceux qui ne peuvent mener une vie digne d'être vécue que grâce à une médication continue, et recommander aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson ou d'un cancer de placer leur dernier espoir dans de nouvelles connaissances médicales qui ne peuvent être obtenues que grâce à des expériences animales. Quel est le rapport avec la recherche 3R ? C'est un fait que l'expérimentation animale est toujours la méthode de choix, l'« étalon-or ».

3.4. Arguments des défenseurs d'animaux

Pour les protecteurs des animaux, le terme « expérience animale » englobe toutes les interventions et tous les traitements qui sont associés à la douleur, à la peur et/ou à la souffrance et qui ne profitent pas directement à l'animal concerné. En pratique, l'animal concerné souffre généralement comme le ferait un être humain, indépendamment de l'objectif de l'expérience. Attendre d'un animal qu'il subisse un traitement que l'on ne voudrait pas subir soi-même n'est pas conforme à l'éthique du respect des autres créatures. Les défenseurs des animaux ont pour objectif d'épargner aux animaux de telles souffrances. Par conséquent, ils exigent l'abolition immédiate de toutes les expériences sur les animaux.

Le schéma classique d'une discussion implique que l'une des parties rassemble les arguments qui démontrent que les expériences sur les animaux conduisent à des résultats erronés, ne peuvent pas être transférées et, finalement, vont plus à l'encontre que pour le bien de l'humanité. Cette dernière affirmation est valable, car les méthodes erronées bénéficient d'investissements, ce qui empêche ou entrave la recherche et l'application de connaissances nouvelles et meilleures. L'autre camp utilise, entre autres, l'argument selon lequel la personne qui réalise l'expérience connaît les limites de la procédure de test et peut les gérer en conséquence. Les défenseurs des animaux s'y opposent en affirmant que les expériences sur les animaux ne sont pas toujours motivées par la responsabilité éthique envers l'humanité, mais aussi par le gain pur et simple de connaissances, de titres et d'argent. Après tout, ils prétendent également

protéger l'homme, l'animal et l'environnement contre les maladies et veulent les aider. Il ne s'agit pas de sauver les animaux à n'importe quel prix, y compris la vie humaine, comme on le leur reproche souvent. Mais ils ne sont pas non plus prêts à accepter que, sans réelle nécessité ou au moindre soupçon de dilemme, la décision tombe toujours immédiatement en défaveur de l'animal.

L'expérimentation animale pourrait ne plus être la méthode de choix, tant pour des raisons éthiques que scientifiques. Dans ce contexte, toutes les activités qui permettent d'abandonner l'expérimentation animale ou de réduire la souffrance des animaux de laboratoire restants doivent être considérées comme des développements positifs. La prise en compte sérieuse des 3R permet de réduire l'expérimentation animale et la souffrance des animaux. Elle conduit également à une discussion critique et spécifique de l'expérience animale en question.

3.5. Rôles du comité d'éthique :

Le comité d'éthique a pour mission de protéger le bien-être des animaux utilisés dans la recherche en veillant à ce que ces derniers soient traités de manière humaine et avec respect (**Figure 11**). Il s'agit d'une institution constituée d'un groupe de professionnels, de scientifiques, de vétérinaires, de juristes, de représentants du public et d'autres parties prenantes, chargé de s'assurer que les recherches impliquant des animaux respectent des principes éthiques rigoureux. Il joue un rôle crucial dans la régulation et la supervision de la recherche impliquant des animaux. Son principal objectif est de garantir que les protocoles de recherche respectent les normes éthiques et les principes des 3R afin de minimiser la souffrance animale tout en maximisant les bénéfices scientifiques.

Les membres du comité ont pour rôle d'évaluer la faisabilité et la pertinence des protocoles expérimentaux, mais aussi veille à l'utilisation rationnelle des animaux, et supervise les installations où les animaux sont hébergés. Ils ont également le pouvoir d'approuver, de modifier ou de rejeter les protocoles en fonction de leur conformité aux réglementations locales et internationales, comme le guide international pour le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire. En outre, le comité offre des conseils aux chercheurs sur les meilleures pratiques pour le bien-être animal, inspecte régulièrement les installations, et intervient en cas de non-respect des normes éthiques. En somme, cette institution représente un gardien essentiel pour équilibrer les besoins de la recherche scientifique avec les impératifs éthiques liés à l'utilisation des animaux.

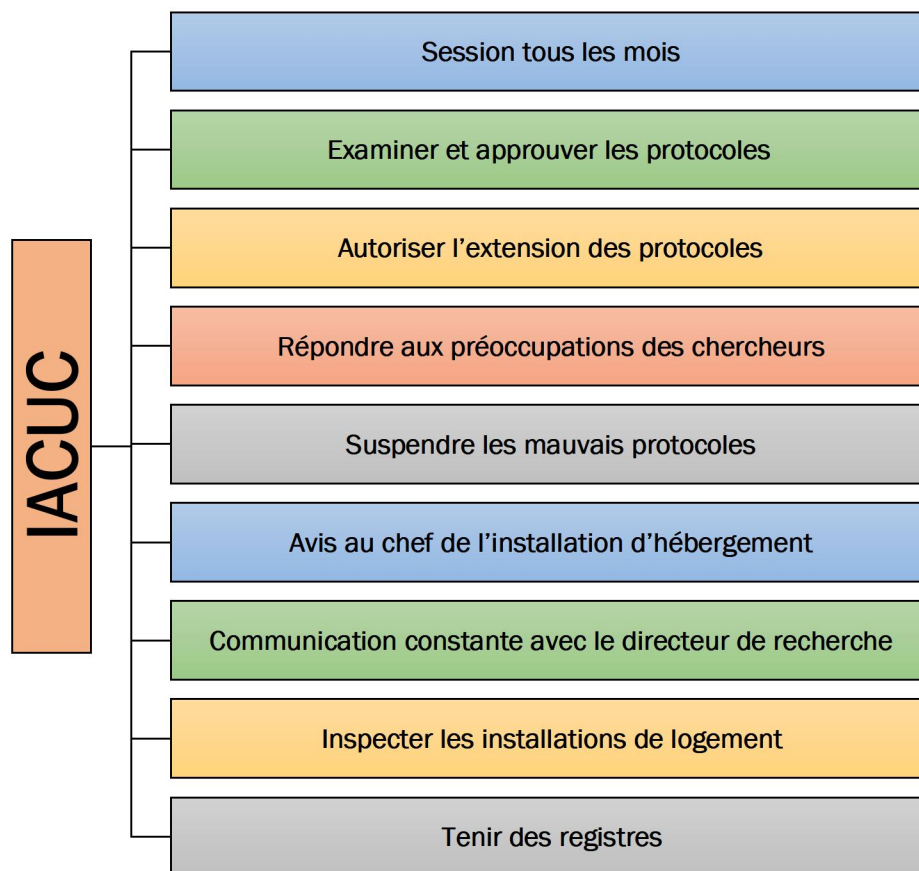


Figure 11 : Comité de protection et d'utilisation des animaux.

3.6. Responsabilité des chercheurs

La sensibilisation des chercheurs mais aussi du grand public, à l'éthique et à la prise en compte du bien-être animal dans chaque étape du projet expérimental est la clé de l'amélioration des pratiques scientifiques et de la promotion d'une recherche responsable et respectueuse des normes éthiques internationales. Cette sensibilisation doit s'appuyer sur une formation rigoureuse et continue, afin de minimiser l'utilisation des animaux et de réduire au maximum leur souffrance. Par ailleurs, une communication transparente et accessible entre la communauté scientifique et le grand public est essentielle pour favoriser une compréhension mutuelle des enjeux éthiques et scientifiques. Cela inclut la diffusion des avancées technologiques, telles que les méthodes alternatives à l'expérimentation animale, ainsi que la mise en lumière des cadres réglementaires et des comités d'éthique qui encadrent ces pratiques. Enfin, une

réflexion collective sur les implications morales et sociétales de l'utilisation des animaux dans la recherche est indispensable pour garantir un équilibre entre les progrès scientifiques et le respect de la vie animale.

Toutefois, avant de se lancer dans une expérimentation, il est essentiel que le chercheur se pose les bonnes questions pour garantir une démarche rigoureuse et éthique :

- **La pertinence de la recherche** : Cette étude apporte-t-elle une réelle valeur scientifique ou médicale ?
- **La nécessité d'utiliser un modèle animal** : Existe-t-il des alternatives valables pour éviter le recours à l'animal ?
- **Le choix du modèle animal** : Le modèle sélectionné est-il le plus adapté pour répondre à la question de recherche ?
- **Le nombre d'animaux** : Comment minimiser le nombre d'animaux tout en obtenant des résultats statistiquement significatifs ?
- **La fiabilité du protocole** : Le protocole expérimental est-il robuste, reproductible et bien conçu ?
- **L'éthique et le bien-être animal** : Les conditions d'expérimentation respectent-elles les normes éthiques et assurent-elles le bien-être des animaux, tout en garantissant la qualité des résultats ?

Ces questions ne sont pas seulement une formalité, elles sont au cœur d'une recherche responsable, respectueuse et scientifiquement solide.

3.7. Méthodes d'anesthésie et de gestion de la douleur

La reconnaissance de la douleur dépend de l'existence de voies intactes entre les récepteurs de la douleur et le thalamus et le cortex cérébral, ainsi que d'un cortex cérébral et de structures sous-corticales fonctionnels. Ainsi, tout moyen qui rend le cortex cérébral non fonctionnel, comme l'hypoxie ou la dépression médicamenteuse, empêche la douleur. Dans ce cas, les stimuli qui provoquent des réflexes nerveux moteurs pouvant être douloureux pour l'animal conscient ne le sont pas pour l'animal inconscient. Des stimuli tout aussi douloureux administrés à des animaux chimiquement paralysés par le curare ou la succinylcholine ne provoqueront pas de réflexe moteur simplement à cause de la paralysie, mais causeront de la douleur à cause de l'état conscient. Il est donc possible que des animaux inconscients ne ressentent aucune douleur mais réagissent à certains stimuli, et que des animaux paralysés ressentent la douleur mais ne puissent pas réagir (**Figure 12**).



Figure 12 : Souffrance infligées aux animaux dans le cadre des méthodes expérimentales.

La mise en œuvre de techniques d'anesthésie et de gestion de la douleur chez les animaux expérimentaux est essentielle pour respecter les principes éthiques des 3R (Réduction, Raffinement, Remplacement) et minimiser la souffrance et le stress des animaux. Voici quelques pratiques élémentaires :

- **Choix de l'anesthésique adapté** : La sélection de l'anesthésique doit tenir compte de l'espèce, de l'âge, du poids et de l'état de santé de l'animal, ainsi que de la nature et de la durée de la procédure expérimentale. Les agents anesthésiques couramment utilisés incluent les anesthésiques gazeux (ex. l'isoflurane ou le sévoflurane) et les anesthésiques injectables (ex. la kétamine associée à un sédatif tel que le midazolam). Une évaluation préalable des effets secondaires potentiels et une titration précise des doses sont nécessaires pour éviter une sous- ou sur-anesthésie.

- **Surveillance continue pendant l'anesthésie** : La surveillance des paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, saturation en oxygène, température corporelle, etc.) est cruciale pour détecter rapidement toute complication. L'utilisation d'équipements de monitoring (oxymètres de pouls, électrocardiographes) permet d'ajuster l'anesthésie en temps réel et d'assurer la sécurité de l'animal.
- **Analgesie préventive et post-opératoire** : L'administration d'analgésiques (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les opioïdes ou les anesthésiques locaux) avant une procédure invasive réduit la sensibilisation centrale à la douleur et minimise l'inconfort post-opératoire. Un plan de gestion de la douleur doit être établi pour chaque procédure, incluant des évaluations régulières de la douleur à l'aide d'échelles validées (comme l'échelle de grimace chez les rongeurs).
- **Techniques alternatives et complémentaires** : L'utilisation de techniques non invasives ou peu invasives (imagerie médicale, prélèvements sanguins par micro-méthodes) réduit le besoin d'anesthésie générale. Des approches complémentaires, comme l'acupuncture ou la cryoanalgesie, peuvent être envisagées pour certaines espèces et procédures.
- **Formation et compétences du personnel** : Le personnel impliqué dans les procédures expérimentales doit être formé aux techniques d'anesthésie, de gestion de la douleur et de reconnaissance des signes de stress ou de souffrance chez les animaux. Une collaboration étroite avec des vétérinaires spécialisés en médecine expérimentale est essentielle pour optimiser les protocoles et garantir le bien-être animal.
- **Enrichissement de l'environnement et réduction du stress** : En plus de la gestion de la douleur, l'enrichissement de l'environnement (structures de jeu, cachettes, interactions sociales) et la réduction des facteurs de stress (bruit, manipulations brutales) contribuent à améliorer le bien-être global des animaux.

En combinant ces techniques, les chercheurs peuvent non seulement respecter les normes éthiques, mais aussi améliorer la qualité des données scientifiques en réduisant les biais liés au stress ou à la douleur des animaux.

Les méthodes et les résultats des rapports précliniques publiés dans la revue Pain au cours des années 1980, 1990, 2000, 2010 et 2016-2020 (506 articles) ont été codés pour une variété de termes, y compris « espèce animale », « sexe » et « souche de rongeur ». La revue Pain a été choisie comme revue représentative pour cette analyse ; cependant,

il est reconnu que la restriction de l'analyse à une seule revue peut avoir des implications sur la généralisation des résultats à l'ensemble de la littérature sur la douleur. L'inclusion a également été limitée aux études utilisant des modèles de douleur inductibles et mesurant les comportements d'animaux non humains éveillés (Figure 13).

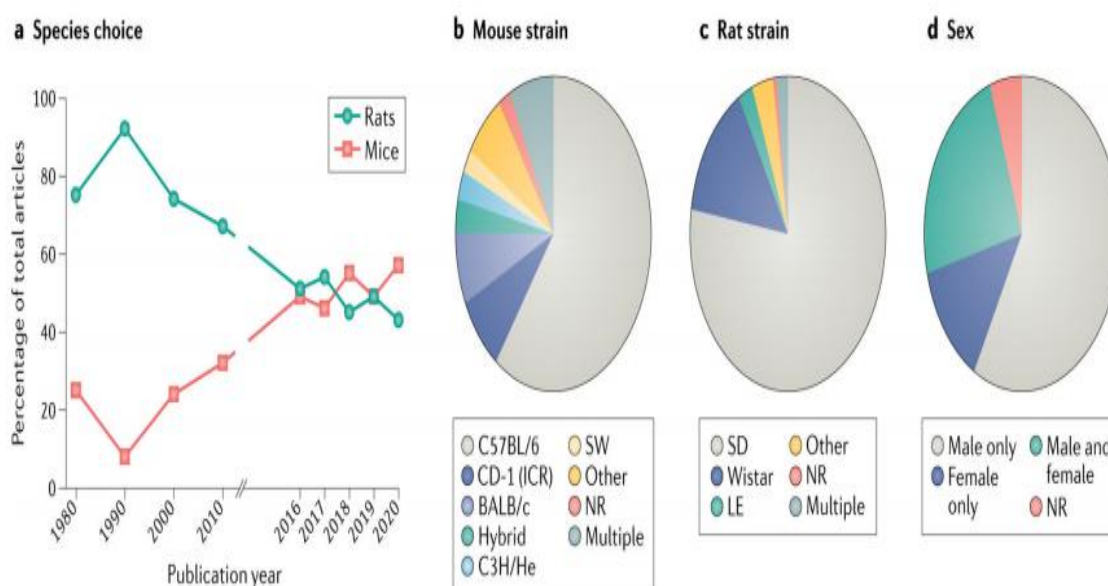


Figure 13: Analyse de l'utilisation des rongeurs dans les études sur la douleur de 1980 à 2020 (Sadler et al., 2022).

a | Pourcentage de toutes les études publiées dans Pain au cours des années énumérées qui ont utilisé des rats ou des souris comme principal organisme modèle. Entre 2016 et 2020, seules 4 des 320 études analysées ont utilisé des animaux autres que des rongeurs ; des chiens ont été utilisés dans 3 études et des porcs ont été utilisés dans 1 étude. b | Pourcentage de toutes les études publiées dans Douleur Utilisation de souches de souris dans les études publiées dans Pain entre 2016 et 2020. Le graphique illustre le pourcentage d'études sur la souris utilisant chaque souche. c | Utilisation de souches de rats dans les études publiées dans Pain entre 2016 et 2020. Le graphique illustre le pourcentage d'études sur les rats utilisant chaque souche. d | Utilisation de mâles et de femelles dans les études publiées dans Pain entre 2016 et 2020. Le graphique illustre le pourcentage de toutes les études utilisant des organismes mâles, femelles ou mâles et femelles. LE, Long-Evans ; NR, non rapporté ; SD, Sprague Dawley ; SW, Swiss Webster.

Chapitre 4 : Limites des modèles animaux en recherche médicale

Les modèles animaux ont joué un rôle crucial dans l'avancement de la recherche médicale, contribuant à des découvertes majeures qui ont transformé notre compréhension des maladies et permis le développement de traitements salvateurs. Depuis la découverte de l'insuline grâce à des expériences sur des chiens jusqu'à la mise

au point des vaccins à ARNm contre la COVID-19 testés sur des souris et des primates, les animaux ont été des partenaires indispensables dans la quête de connaissances scientifiques. Cependant, malgré leur contribution inestimable, ces modèles présentent des limites inhérentes qui peuvent affecter la validité, l'applicabilité et la transposition de leurs résultats aux humains.

En effet, bien que les animaux partagent avec l'homme de nombreuses similitudes biologiques et physiologiques, des différences fondamentales existent au niveau génétique, métabolique et immunologique. Ces divergences peuvent conduire à des résultats qui ne sont pas toujours transposables à l'homme, limitant ainsi la portée de certaines études. Par exemple, un traitement efficace chez la souris peut s'avérer inefficace, voire toxique, chez l'homme. De plus, les conditions contrôlées des laboratoires ne reflètent pas toujours la complexité des environnements et des comportements humains, ce qui peut biaiser les conclusions.

Ces limites soulèvent des questions importantes sur la manière dont nous concevons et interprétons les recherches utilisant des modèles animaux. Elles mettent également en lumière la nécessité de développer des approches complémentaires, telles que les modèles *in vitro*, les organoïdes ou les simulations informatiques, pour pallier ces lacunes et améliorer la pertinence des résultats pour la santé humaine.

Dans ce contexte, il est essentiel de reconnaître à la fois les contributions et les limites des modèles animaux, tout en explorant des alternatives innovantes pour garantir que la recherche médicale reste à la fois éthique, rigoureuse et applicable à l'homme. Cette réflexion est au cœur des défis actuels et futurs de la science biomédicale.

4.1. Différences interspécifiques

L'une des principales limites des modèles animaux réside dans les différences biologiques fondamentales entre les animaux et les humains. Bien que les animaux partagent certaines similitudes physiologiques avec les humains, il existe des variations génétiques, métaboliques et immunologiques significatives qui peuvent influencer leur réponse aux traitements et aux maladies. Ces différences interspécifiques peuvent conduire à des résultats trompeurs et limiter la prévisibilité des études animales pour les applications cliniques humaines. Ex. une revue systématique comparant les effets de traitement dans des expériences animales et des essais cliniques humains a révélé une concordance variable des résultats. Le Tirilazad, un médicament étudié pour son rôle

dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu, a amélioré les résultats neurologiques chez les animaux, mais a été associé à un risque accru de décès et de dépendance chez les humains.

4.2. La sélection des modèles animaux

La sélection des modèles animaux dans la recherche expérimentale représente un équilibre complexe entre rigueur scientifique et contraintes pratiques. Si ce choix devrait idéalement se fonder sur des critères tels que la pertinence biologique, la validité pharmacologique et la transposabilité des résultats à l'humain, il est souvent influencé par des considérations pragmatiques comme le coût, les infrastructures disponibles ou la familiarité des équipes avec certaines espèces, notamment les rongeurs. Cette inadéquation entre modèle et réalité clinique peut nuire à la validité des recherches et freiner le développement de traitements efficaces. Face à ce constat, les chercheurs sont de plus en plus incités à évaluer rigoureusement la pertinence des modèles utilisés, en intégrant les dimensions génétiques, physiologiques et comportementales, tout en respectant les principes éthiques des 3R. Ainsi, le choix du modèle animal s'inscrit dans une démarche multidimensionnelle alliant exigences scientifiques, responsabilité éthique et faisabilité pratique.

4.3. Problèmes de conception et d'interprétation des études

Les études animales sont souvent critiquées pour des lacunes méthodologiques, telles que le manque de randomisation, d'aveuglement et de puissance statistique. Ces lacunes peuvent introduire des biais et affecter la fiabilité des résultats. L'utilisation de procédures fictives dans les essais chirurgicaux sur les animaux est particulièrement controversée, exposant les animaux à des risques sans bénéfice thérapeutique et soulevant des questions éthiques.

4.4. La gestion de la douleur

La gestion de la douleur chez les animaux de laboratoire constitue un enjeu éthique et scientifique central dans le cadre de l'expérimentation animale. Bien que la plupart des cadres réglementaires nationaux et internationaux tels que la directive européenne 2010/63/UE ou l'Animal Welfare Act aux États-Unis imposent des directives strictes en matière de bien-être animal, notamment le recours à des protocoles d'anesthésie, d'analgésie et de soins post-opératoires pour minimiser la douleur, la souffrance et la détresse, certaines recherches exigent néanmoins une approche particulière.

En effet, dans certains protocoles expérimentaux, notamment ceux portant sur la douleur elle-même, ou sur des réponses biologiques sensibles comme l'inflammation ou l'immunité, l'administration d'antalgiques peut fausser les résultats, rendant leur utilisation inappropriée. Dans ces cas précis, le recours à l'expérimentation sans analgésie doit être rigoureusement justifié et validé par un comité d'éthique. Toutefois, même en l'absence de traitement antidouleur, la souffrance ne peut être négligée. Des outils d'évaluation comportementale adaptés à chaque espèce permettent de repérer les signes de douleur à travers des indicateurs subtils tels que les changements de posture, les expressions faciales ou les vocalisations. Des seuils de tolérance, « points d'arrêt », sont également établis afin, si l'animal présente des signes de souffrance excessive, l'expérience est interrompue, et l'animal est soulagé ou euthanasié de manière humanitaire. Grâce aux avancées technologiques et aux efforts constants de raffinement des protocoles, il est désormais possible de concilier les exigences de la recherche scientifique avec le respect croissant du bien-être animal.

4.5. Hétérogénéité des sujets et des maladies

La variabilité génétique au sein des populations animales peut également influencer les résultats des études. Différentes souches de souris, par exemple, peuvent présenter des réponses différentes aux mêmes traitements. De plus, la complexité des maladies humaines est souvent difficile à reproduire avec précision chez les modèles animaux. Les maladies chroniques, comme le cancer et les maladies cardiaques, sont influencées par de multiples facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent être difficiles à modéliser chez les animaux.

4.6. Difficultés de transposition à la recherche clinique humaine

Malgré les contributions des modèles animaux à la recherche médicale, la transposition des résultats des animaux à l'homme reste le défi majeur. De nombreuses études animales prometteuses n'ont pas abouti à des traitements efficaces pour les humains. Le taux de réussite de la transposition de la recherche animale aux essais cliniques humains est faible dans de nombreux domaines, y compris la recherche sur le cancer. Plus de 100 vaccins contre des virus de type VIH ont été mis au point et ont démontré leur efficacité chez les modèles animaux, mais aucun n'a fonctionné chez l'homme.

4.7. Les défis actuels et l'avenir de l'expérimentation animale

Malgré les critiques concernant la transposition des résultats des animaux à l'homme, il est important de reconnaître que la recherche animale a apporté des contributions

significatives à la médecine. Il reste essentiel d'adopter une approche équilibrée, en reconnaissant les limites de la recherche animale tout en exploitant son potentiel pour faire progresser la santé humaine. Les défis actuels reposent sur la nécessité de concilier les avancées scientifiques avec une éthique rigoureuse et un engagement envers le bien-être animal. Parmi les défis majeurs figurent la réduction du nombre d'animaux utilisés grâce au développement et à l'adoption de méthodes alternatives (telles que les modèles *in vitro*, les organoïdes, les simulations informatiques et l'intelligence artificielle), ainsi que le raffinement des protocoles expérimentaux pour minimiser la souffrance et le stress. Parallèlement, il est essentiel de renforcer la transparence et la communication entre les chercheurs, les comités d'éthique et le grand public pour favoriser une compréhension mutuelle des enjeux et des contraintes de la recherche. À l'avenir, l'intégration des nouvelles technologies, la promotion de la science ouverte et la collaboration internationale pour harmoniser les normes éthiques et réglementaires seront des leviers clés pour une expérimentation animale plus responsable et respectueuse. Enfin, une réflexion approfondie sur les implications philosophiques et sociétales de l'utilisation des animaux dans la recherche devra guider les décisions pour un équilibre durable entre progrès scientifique et respect de la vie animale.

Chapitre 5 : Alternatives viables à l'expérimentation animale

L'utilisation des animaux en laboratoire a conduit à une prise de conscience croissante concernant la recherche d'alternatives. Dans le cadre des discussions éthiques, le recours à des **modèles *in vitro***, la **simulation informatique** et les **organismes modèles non-animaux** sont des solutions qui sont de plus en plus explorées pour réduire la dépendance aux animaux. Par ailleurs, le recours **aux méthodes d'imagerie** (IRM, tomographie par émission de positrons...) permettent d'observer en temps réel des processus biologiques chez l'humain, réduisant ainsi le besoin d'utiliser des animaux pour des études similaires ; auxquelles s'ajoutent **les approches basées sur les technologies "Omics"** (génomique, protéomique, métabolomique, etc.) expliquant d'avantage les mécanismes biologiques chez l'humain, limitant ainsi le recours à l'expérimentation animale. L'imagerie médicale et les technologies "Omics" ne sont pas de simples alternatives ; elles représentent une évolution vers une science biomédicale plus précise, plus prédictive et plus centrée sur l'humain. En permettant d'observer les processus dynamiques *in vivo* et de décrypter la complexité moléculaire directement chez l'homme, elles répondent à une double exigence : éthique, en réduisant la dépendance envers les modèles animaux, et scientifique, en surmontant les limites de la transposition inter-espèces. Leur intégration croissante dans les pipelines de recherche est l'une des voies les plus prometteuses pour accélérer les découvertes médicales tout en respectant les principes fondamentaux du bien-être animal.

Il est donc important de peser les avantages potentiels de la recherche animale par rapport au bien-être des animaux utilisés dans ces études. Les alternatives à l'utilisation des animaux en recherche biomédicale se développent de plus en plus, grâce aux avancées technologiques et à la prise de conscience éthique. Voici quelques-unes des principales alternatives :

- **Éthique** : consiste en la réduction ou élimination de la souffrance animale.
- **Pertinence humaine** : Les modèles humains sont souvent plus pertinents que les modèles animaux dans la prédiction des effets chez l'homme.
- **Coût et efficacité** : Certaines méthodes alternatives sont moins coûteuses et plus rapides que les tests sur animaux.

Il existe un certain nombre d'alternatives viables à l'expérimentation animale, notamment :

5.1. Modèles *in vitro*

- **Cultures cellulaires et tissulaires :**

La culture de cellules et de tissus (humains ou animaux) en laboratoire est peut-être l'option la plus simple et la moins coûteuse pour exclure l'utilisation d'animaux dans la recherche. Il s'agit de faire croître *ex vivo* des cellules/tissus (en dehors de l'organisme) dans des conditions contrôlées pour étudier les mécanismes biologiques et tester des substances. Un grand avantage des cultures cellulaires et tissulaires est qu'elles sont disponibles dans le commerce et qu'un grand nombre de types de cellules différents provenant de divers organes de différentes espèces peuvent être utilisés, y compris les cellules souches pluripotentes (iPS). Les cultures cellulaires sont couramment utilisées pour le criblage de médicaments ou de molécules potentiels afin de vérifier leur toxicité, leur efficacité et leur bioactivité, ainsi que pour étudier l'interaction cellule-cellule.

Certaines études se sont faites sur des tissus humains *post-mortem* (prélevés après la mort) pour comprendre les maladies et tester des traitements.

La **figure 14** illustre comment les modèles 3D *in vitro* comblent le fossé entre les cultures cellulaires traditionnelles en 2D et les modèles animaux *in vivo*. Contrairement aux cultures 2D, qui manquent d'interactions tridimensionnelles et d'organisation spatiale, les systèmes cellulaires 3D reproduisent plus précisément l'architecture et les propriétés complexes des tissus tumoraux. Ce micro-environnement réaliste permet d'étudier avec précision la biologie des tumeurs et les réponses aux médicaments. Contrairement aux modèles *in vivo*, qui peuvent être limités par des différences spécifiques à l'espèce, les modèles 3D peuvent être adaptés pour imiter étroitement les tissus humains, ce qui améliore leur pertinence translationnelle et leur précision prédictive. D'un point de vue éthique, les modèles 3D offrent des avantages en réduisant le recours à l'expérimentation animale, en adhérant aux principes des 3R (Remplacement, Réduction, Raffinement) et en offrant une alternative plus humaine pour la recherche. Diverses approches peuvent être utilisées pour développer des modèles de tumeurs en 3D, y compris des méthodes sans échafaudage, à base d'échafaudage, de bio-impression 3D et de microfluidique.

- **Culture Organoïdes :**

Les structures cellulaires 3D qui imitent les organes humains, permettent de modéliser de près les fonctionnalités des organes originaux et donc des études plus réalistes que les cultures cellulaires traditionnelles. Les organoïdes sont des microsystèmes

tridimensionnels auto-organisés dérivés de cellules souches qui présentent une architecture tridimensionnelle et une physiologie intactes de type organe, avec des fonctions au niveau des tissus et divers phénotypes de maladies (**Figure 15**). Ils sont en fait considérés comme des organes miniatures cultivés *in vitro*, offrant un large éventail de possibilités aux chercheurs.

La technologie des organoïdes fournit des modèles idéaux imitant les maladies génétiques humaines causées par des mutations induites (**Figure 16**). En utilisant techniques d'édition de gènes telles que CRISPR/Cas9, les chercheurs peuvent étudier certaines maladies associées à des défauts génétiques. La technologie organoïde a également fourni un outil potentiel pour la découverte de médicaments à haut débit et permet des tests de toxicité précis et des études précliniques.

Les progrès récents de la recherche sur le cancer à l'aide d'organoïdes ouvrent la voie à des thérapies prometteuses de transplantation d'organoïdes à l'avenir.

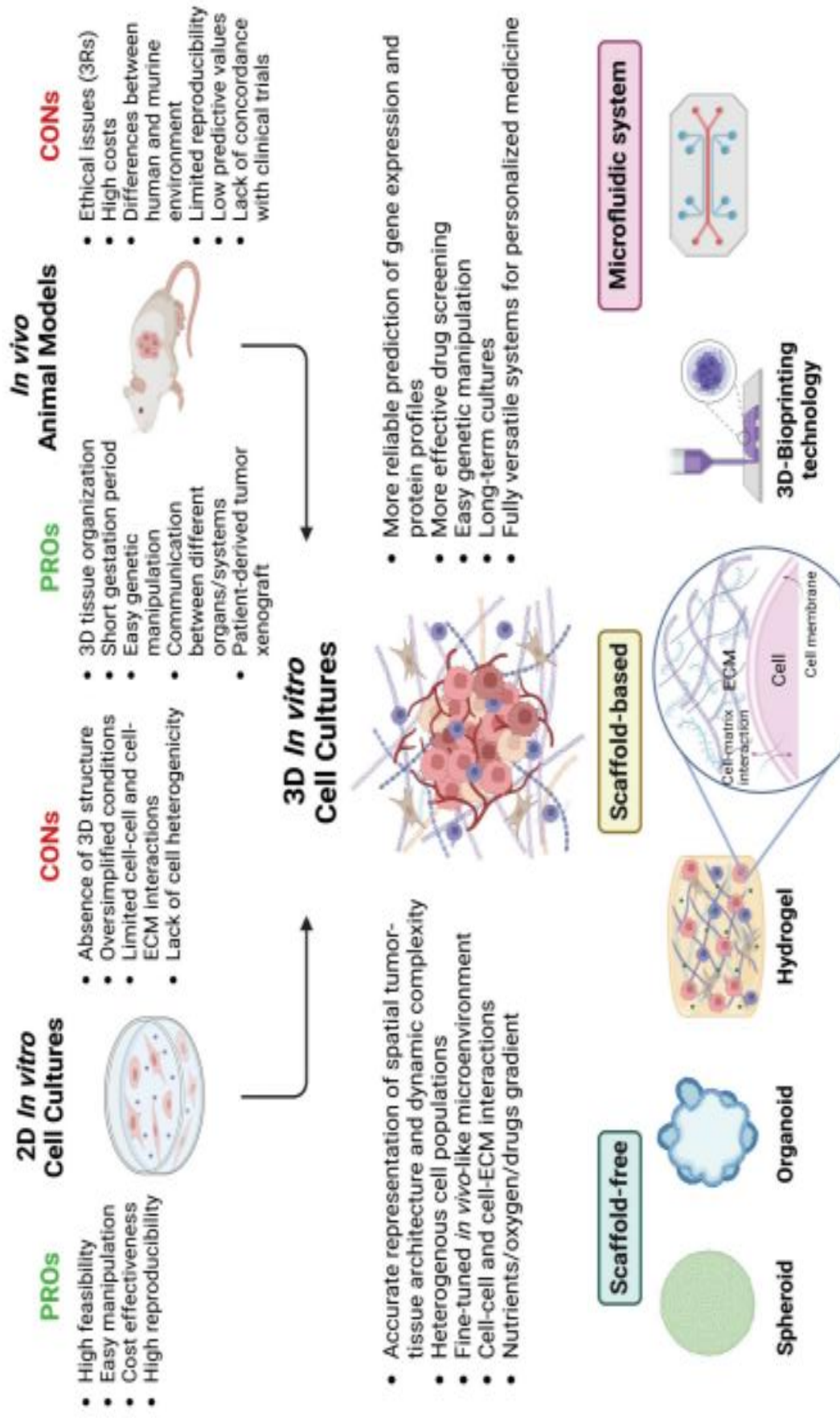


Figure 14: Modèles 3D *in vitro* :

Le pont entre les cultures cellulaires en 2D et les modèles animaux (Esposito et al., 2024).

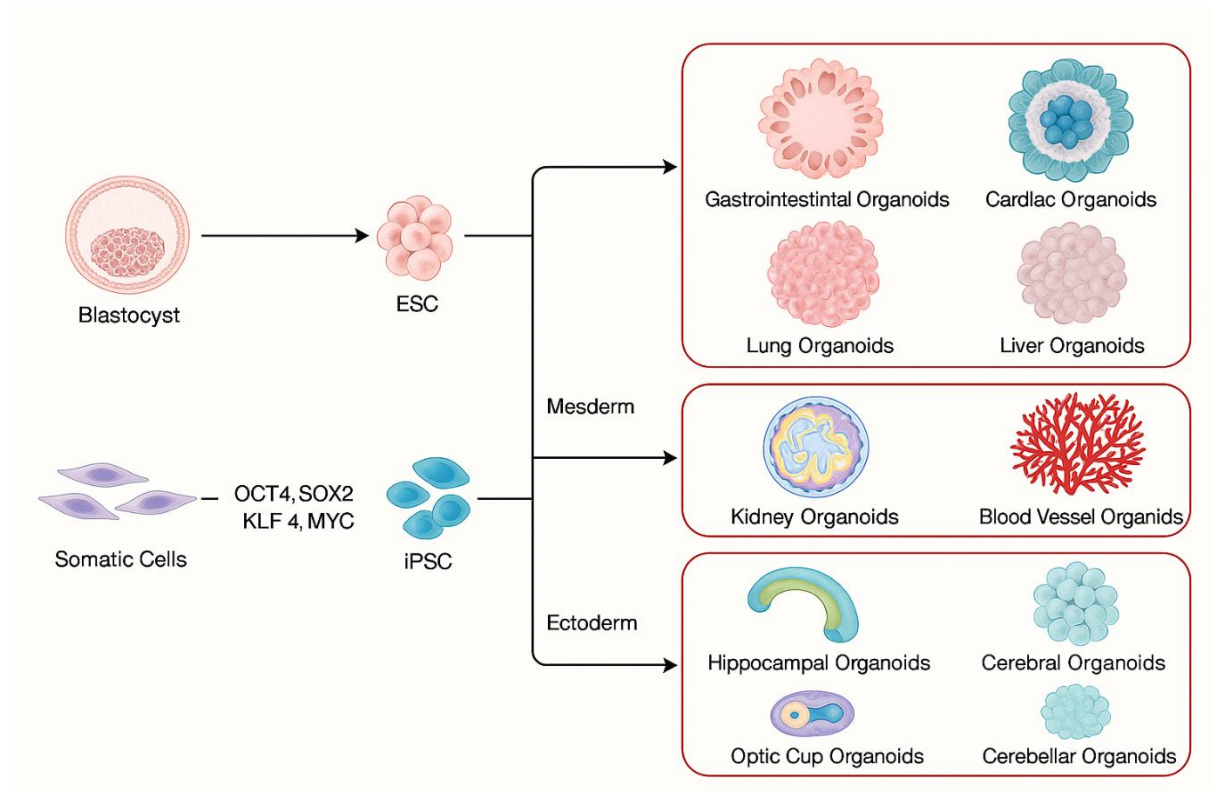


Figure 15 : Représentation schématique des différentes approches pour la génération d'organoïdes dérivés des iPS.

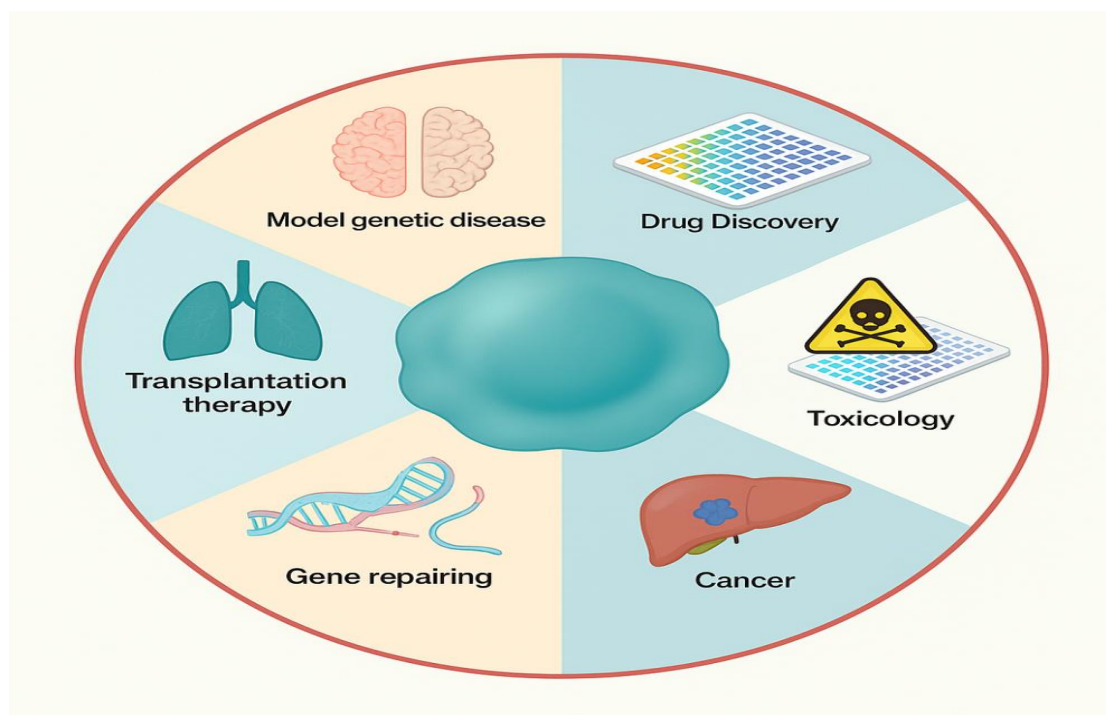


Figure 16 : Diverses applications de la technologie des organoïdes.

- **Tissus et organes sur puce :**

Il s'agit de dispositifs microfluidiques qui simulent les fonctions d'organes humains, comme le poumon, le foie ou le cœur. Ces dispositifs de culture cellulaire microfluidiques contiennent des microcanaux qui peuvent être peuplés par des cellules vivantes de lignée et d'origine diverses, ce qui leur permet d'interagir en partageant leurs sécrétomes respectifs et leurs caractéristiques architecturales multicellulaires, qui constituent en fin de compte un réseau cellulaire viable. Ce biosystème sur puce reproduit *in vitro* la physiologie et la physiopathologie au niveau des organes en recréant les structures et les fonctions au niveau des tissus et des organes. Les puces peuvent être utilisées à la place des animaux dans la recherche sur les maladies/la physiologie, les médicaments et les tests de toxicité. La microfluidique a ouvert la possibilité de modéliser l'environnement physiologique en contrôlant les flux de fluides, et donc l'apport de nutriments. Elle permet d'intégrer des stimuli externes tels que des stimuli électriques ou mécaniques et de contrôler in situ des paramètres importants tels que le pH, l'oxygène et les concentrations de métabolites.

5.2. Recherche épidémiologique

La recherche épidémiologique est une discipline scientifique qui vise à étudier la distribution, les déterminants et les conséquences des maladies dans les populations humaines. Elle se concentre sur l'analyse des données cliniques et sanitaires pour identifier les facteurs de risque, les causes des maladies, et les effets des interventions médicales ou des politiques de santé. Contrairement à la recherche expérimentale sur les animaux, l'épidémiologie repose principalement sur l'observation et l'analyse des populations humaines, ce qui en fait une approche essentiellement non invasive et éthique.

5.3. Méthodes chimiques et physiques

- **Tests chimiques** : Utilisation de réactions chimiques pour évaluer la toxicité ou l'efficacité des substances (médicament, produits polluants, additifs alimentaires...etc)
- **Tests *in vitro* pour la toxicité** : Ce sont des méthodes de substitution en toxicologie, tels que les tests de cytotoxicité ou les tests de mutagenèse.
- **Techniques physiques** : Comme la spectroscopie ou la microscopie avancée pour étudier les cellules et les tissus.

5.4. Organismes plus simples en remplacement des animaux

Il s'agit d'une alternative assez logique à l'expérimentation animale et elle inclut l'utilisation de procaryotes, de protistes, de champignons et d'invertébrés inférieurs; pour étudier des processus biologiques de base ou tester des substances. Les micro-organismes unicellulaires tels qu'*Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae* sont de bons exemples de modèles polyvalents et performants pour la recherche : ils ont des systèmes génétiques bien caractérisés ; ils sont peu coûteux et se développent rapidement. Ces microbes et d'autres, y compris les eucaryotes unicellulaires (protistes) tels que *Dictyostelium discoideum*, ont été utilisés pour comprendre les aspects fondamentaux de la biologie, offrant des aperçus au niveau transcriptomique et protéomique des processus et fonctions cellulaires.

5.5. Modèles mathématiques, informatiques et simulations

De nos jours, les technologies informatiques représentent une stratégie facile et rentable pour trouver des alternatives à l'expérimentation animale par l'utilisation d'algorithmes pour prédire les effets des médicaments ou des maladies sur le corps humain. Les simulations numériques reproduisent des processus biologiques complexes grâce à des logiciels spécialisés. Par exemple, les simulations générées par ordinateur et la modélisation *in silico* peuvent être utilisées pour prédire les interactions médicamenteuses et moléculaires, les effets biologiques ou toxiques, ainsi que la bioactivité ou les interactions pharmacologiques. En outre, les applications alternatives potentielles de médicaments déjà approuvés dans le cadre d'une approche de médecine personnalisée peuvent également être prédites avec précision.

Sur le plan pédagogique, des simulateurs et logiciels éducatifs ont été mis au point pour remplacer les dissections et les expériences sur animaux dans le domaine de l'enseignement technique et scientifique. Dans le domaine de l'éducation médicale, la simulation est devenue une alternative de plus en plus populaire à l'utilisation d'animaux, offrant un environnement d'apprentissage sûr et efficace sans les implications éthiques de l'expérimentation animale.

5.6. Technologies basées sur l'intelligence artificielle (IA)

Ces technologies, notamment l'apprentissage automatique (machine learning) et les réseaux de neurones artificiels, offrent des outils puissants pour analyser des données complexes, modéliser des systèmes biologiques et prédire des résultats, tout en réduisant ou en éliminant le besoin de tests sur les animaux. Les technologies basées

sur l'IA offrent une solution innovante en permettant d'analyser des données humaines directement, de modéliser des systèmes biologiques complexes et de prédire des résultats avec une précision croissante. Ces approches sont non seulement plus éthiques, mais aussi souvent plus rapides, moins coûteuses et plus pertinentes pour la biologie humaine. L'apprentissage automatique est une branche de l'IA qui permet d'analyser des volumes massifs de données (big data) pour identifier des modèles, des corrélations et des tendances. Dans le contexte biomédical, cela inclut des données cliniques (Dossiers médicaux, résultats de tests diagnostiques, imagerie médicale, etc), génomiques (Séquences d'ADN, expression des gènes, mutations associées aux maladies) et pharmacologiques (Interactions médicament-cible, effets secondaires, efficacité thérapeutique).

Concrètement, ces technologies basées sur l'IA peuvent être appliquées sur différents domaines :

- **Prédiction des effets des médicaments** : Les algorithmes d'apprentissage automatique peuvent prédire comment un médicament interagira avec une cible biologique, réduisant ainsi le besoin de tests précliniques sur les animaux. Par exemple, des modèles prédictifs peuvent identifier les molécules les plus prometteuses pour le traitement du cancer.
- **Diagnostic précoce des maladies** : En analysant des données médicales, l'IA peut détecter des signes précoces de maladies comme le cancer, la maladie d'Alzheimer ou les maladies cardiovasculaires, sans recourir à des modèles animaux.
- **Personnalisation des traitements** : L'IA permet d'analyser les données individuelles des patients pour recommander des traitements personnalisés, en tenant compte de leur profil génétique et de leur historique médical.

En conclusion, bien que les modèles animaux restent un outil important dans la recherche médicale, il est essentiel de reconnaître leurs limites et d'interpréter leurs résultats avec prudence. Les différences interspécifiques, les problèmes de conception des études, la variabilité des sujets et la complexité des maladies humaines peuvent affecter la validité et la transposition des résultats des animaux à l'homme. Il est primordial d'explorer et de développer des alternatives aux modèles animaux afin d'améliorer le bien-être des animaux et d'accroître la pertinence de la recherche médicale pour la santé humaine. Toutefois, l'ensemble de ces alternatives, aussi développées

soient elles, posent des défis : les modèles alternatifs ne reproduisent pas toujours la complexité biologiques d'un organisme entier. Enfin, les méthodes alternatives doivent être validées avant d'être acceptées par les autorités réglementaires.

L'intégration de l'IA, notamment en toxicologie s'est rapidement développée ces dernières années, transformant divers aspects de l'évaluation de la sécurité chimique. L'IA se décline en plusieurs solutions techniques et domaines d'utilisation. Voici quelques avantages potentiels des approches fondées sur l'IA:

- **Efficacité accrue** : L'IA peut rapidement récupérer, traiter et analyser de grandes quantités de données, ce qui réduit considérablement le temps et les ressources nécessaires pour les évaluations de la toxicité. considérablement le temps et les ressources nécessaires aux évaluations de la toxicité.
- **Précision accrue** : en identifiant des modèles et des complexes dans les données, les modèles d'IA peuvent potentiellement fournir des prévisions de toxicité plus précises que les méthodes traditionnelles. traditionnelles.
- **Réduction des essais sur les animaux** : Les MNA basés sur l'IA offrent la possibilité de réduire la dépendance à l'égard de l'expérimentation animale en proposant des solutions de rechange fiables pour de nombreux paramètres de toxicité.
- **Amélioration de la compréhension des mécanismes** : Les techniques avancées d'IA peuvent aider à élucider les mécanismes de toxicité en identifiant les principales voies moléculaires et les processus biologiques associés aux effets indésirables. associés aux effets indésirables.
- **Meilleure intégration de données diverses** : L'IA peut synthétiser des informations provenant de sources et de types de données multiples, ce qui permet d'obtenir une vision plus globale de la toxicité des produits chimiques. une vision plus holistique de la toxicité des produits chimiques.
- **Une évaluation personnalisée des risques** : Les modèles d'IA peuvent tenir compte de la variabilité de la variabilité des individus et des populations, ce qui permet des évaluations des risques plus personnalisées.
- **Pouvoir prédictif pour les nouveaux composés** : Les approches basées sur l'IA peuvent potentiellement prédire la toxicité de produits chimiques nouveaux ou non testés, soutenant ainsi les initiatives de chimie verte et la conception de produits chimiques plus sûrs. la conception de produits chimiques plus sûrs.

- **Apprentissage continu** : Contrairement aux modèles statiques, les systèmes d'IA peuvent être conçus pour apprendre et s'améliorer en permanence au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles. nouvelles données, ce qui garantit que les évaluations de la toxicité restent à jour.

Bien que les nouvelles méthodes basées sur l'IA offrent un potentiel énorme en toxicologie, leur validation présente des défis uniques qui doivent être relevés pour garantir leur fiabilité et leur reproductibilité et créer une voie vers l'acceptation réglementaire. Nous ne devons pas nous laisser aveugler par les promesses, et il est essentiel de soumettre ce nouveau type de modèle à une validation approfondie.

5.7. L'imagerie médicale : Une fenêtre sur le vivant humain

L'expérimentation animale a longtemps été indispensable pour les études longitudinales, c'est-à-dire pour observer l'évolution d'une maladie ou l'effet d'un traitement sur la durée. De telles études impliquaient souvent des protocoles lourds, nécessitant le sacrifice d'animaux à différents stades pour analyser les tissus. L'avènement des techniques d'imagerie non invasives a bouleversé ce paradigme en permettant d'effectuer ces observations directement chez l'humain, de manière sûre et répétée.

- ✓ **L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et l'IRM fonctionnelle (IRMf)**: L'IRM utilise des champs magnétiques et des ondes radio pour générer des images anatomiques détaillées des tissus mous (cerveau, muscles, organes) avec une résolution spatiale exceptionnelle. Sa nature non irradiante permet des examens répétés sur un même individu sans risque pour sa santé. En neurosciences, par exemple, l'étude de la plasticité cérébrale ou de la progression de maladies neurodégénératives (comme la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer) peut être suivie chez des cohortes de patients sur plusieurs années. Chaque patient devient son propre témoin, ce qui réduit la variabilité interindividuelle et, par conséquent, le nombre de sujets nécessaires pour obtenir des résultats statistiquement significatifs. Ces études remplacent directement les anciens modèles animaux où il aurait fallu sacrifier des groupes d'animaux à chaque point temporel pour observer l'état du cerveau. L'IRMf, qui mesure l'activité cérébrale via les variations du flux sanguin, permet de cartographier les fonctions cognitives (langage, mémoire, prise de décision) chez l'humain, des fonctions souvent impossibles à modéliser fidèlement chez l'animal.

- ✓ **La Tomographie par Émission de Positons (TEP) :** La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de visualiser et de quantifier des processus métaboliques *in vivo*. Elle repose sur l'injection d'un traceur radioactif qui se lie à une molécule d'intérêt (par exemple, le glucose pour mesurer l'activité métabolique, ou un ligand spécifique pour visualiser des récepteurs de neurotransmetteurs). En pharmacologie, la TEP est un outil majeur. Pour tester un nouveau médicament candidat pour le cerveau, il est possible de le marquer et de suivre sa distribution, sa concentration et sa liaison à sa cible directement dans le cerveau humain. On peut ainsi répondre à des questions cruciales : le médicament atteint-il sa cible ? À quelle dose ? Combien de temps reste-t-il actif ? Auparavant, ces données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique exigeaient des études complexes sur de nombreux animaux. Aujourd'hui, une étude sur un petit groupe de volontaires sains peut fournir des données infiniment plus pertinentes, limitant le recours aux animaux aux seules phases précliniques de toxicologie réglementaire. De même, en oncologie, la TEP permet de suivre la réponse d'une tumeur à une chimiothérapie chez un patient, réduisant le besoin de modèles animaux pour tester l'efficacité des traitements.

L'imagerie médicale moderne ne se contente pas de raffiner les protocoles sur les animaux (en permettant de suivre un même animal sur la durée) ; elle permet surtout de transférer de nombreuses questions de recherche de l'animal vers l'humain. En offrant des données longitudinales, fonctionnelles et directement pertinentes pour l'espèce concernée, elle constitue un puissant moteur de réduction et de remplacement.

5.8. Les Technologies "Omics" : Décrypter la complexité biologique humaine

Les différences inter-espèces sont l'un des principaux écueils de l'expérimentation animale. Un mécanisme biologique ou la réponse à une substance peuvent varier considérablement entre un rongeur et un être humain. Les technologies "Omics" abordent ce problème de front en analysant de manière exhaustive les ensembles de molécules qui régissent la biologie à partir de cellules, tissus ou fluides humains.

- ✓ **La Génomique et la Transcriptomique :** La génomique étudie l'ensemble du génome et ses variations (les polymorphismes) qui prédisposent à certaines maladies. La transcriptomique analyse l'ensemble des ARN messagers (le transcriptome),

révélant quels gènes sont actifs dans une cellule à un moment donné. En toxicologie, l'approche "Toxicogenomics" est révolutionnaire. Au lieu d'exposer un animal à une substance pendant des mois pour observer l'apparition d'une tumeur, on peut exposer des cultures de cellules humaines (par exemple, des hépatocytes pour le foie) à cette substance. En analysant la réponse transcriptomique, on peut identifier en quelques heures des "signatures" d'activation de voies métaboliques liées au stress cellulaire, à l'inflammation ou à la cancérogenèse. Ces signatures, comparées à des bases de données de composés connus, permettent de prédire le potentiel toxique d'une molécule avec une pertinence accrue pour l'humain, évitant ainsi de nombreux tests sur animaux.

- ✓ **La Protéomique et la Métabolomique** : La protéomique s'intéresse à l'ensemble des protéines (le protéome), les véritables acteurs de la fonction cellulaire. La métabolomique analyse les métabolites, les produits finaux des processus cellulaires, qui fournissent un instantané de l'état physiologique de l'organisme. La recherche de biomarqueurs de maladies est un domaine où ces technologies excellent. En comparant les profils protéomiques ou métabolomiques de patients malades et de sujets sains (à partir d'échantillons de sang ou d'urine), on peut identifier des molécules dont la concentration est spécifiquement altérée par la pathologie. Ces biomarqueurs peuvent ensuite être utilisés pour le diagnostic précoce ou pour suivre l'efficacité d'un traitement chez l'humain. Ce processus remplace les études sur modèles animaux qui visaient à identifier des marqueurs similaires, souvent non transposables à l'homme. Par exemple, comprendre les mécanismes moléculaires d'une maladie du foie en analysant directement des biopsies hépatiques humaines fournit des informations beaucoup plus fiables que l'étude d'une fibrose induite chimiquement chez un rat.

Les approches "Omics" provoquent un changement de paradigme : au lieu d'utiliser un modèle animal comme une "boîte noire" pour simuler une pathologie humaine complexe, elles permettent de démonter les mécanismes de cette pathologie au niveau moléculaire directement à partir de matériel biologique humain. Cette compréhension fine permet de générer des hypothèses beaucoup plus précises, qui, si elles nécessitent encore une validation fonctionnelle, peuvent souvent être testées à l'aide de modèles *in vitro* avancés (comme les organoïdes ou les organes-sur-puce) plutôt que de recourir systématiquement à l'animal.

Chapitre 6 : Est-il possible d'éliminer progressivement l'expérimentation animale ?

L'utilisation d'animaux de laboratoire dans la recherche biomédicale fait depuis toujours l'objet d'un débat public intense. Des statistiques récentes indiquent qu'environ la moitié de la population occidentale, sensible à cette discussion, serait en faveur de l'expérimentation animale tandis que l'autre moitié s'y opposerait. En soulignant les aspects scientifiques, historiques, éthiques et philosophiques. Petetta & Ciccocioppo (2021) offrent une vision intégrée expliquant les raisons pour lesquelles la recherche biomédicale peut difficilement abandonner l'expérimentation animale en laboratoire.

En partant de la position de Darwin sur l'expérimentation animale, plusieurs étapes, au fil du temps, ont permis l'introduction de lois et de règles qui réglementent l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale. L'expérimentation sur les animaux de laboratoire devient éthiquement acceptable dans la mesure où elle est guidée par l'objectif d'améliorer les conditions de vie des êtres humains et d'autres espèces animales (tels que les animaux de compagnie). Parmi les éléments analysés par Petetta & Ciccocioppo, il y a le concept de responsabilité que seuls les sujets moraux actifs (les humains) ont envers eux-mêmes et envers les sujets moraux passifs (les autres espèces animales).

Le principe de cruauté est-il utile pour comprendre pourquoi la recherche sur les animaux de laboratoire ne doit pas être assimilée à un acte cruel ? En outre, les concepts de nécessité et de « bonne cause » soulignent que si la recherche biomédicale avait la possibilité d'éviter d'utiliser des animaux, elle le ferait certainement. En se basant sur le principe de « l'heuristique et des biais » de Kahneman, les scientifiques doivent impérativement discuter des raisons de reconsidération de la manière dont ils transmettent les informations sur leurs recherches au grand public.

Paradoxalement, l'élimination progressive de l'expérimentation animale reste moralement souhaitable par l'ensemble de la communauté scientifique. Muller (2024) propose une réflexion approfondie sur la planification progressive de l'élimination de l'expérimentation animale. Il s'agit d'un processus structuré visant à éliminer progressivement l'utilisation des animaux dans la recherche scientifique. Cette approche nécessite une planification détaillée, des objectifs clairs et une coordination entre les parties prenantes pour assurer une transition efficace vers des méthodes sans animaux. L'argument principal en faveur de cette démarche repose sur l'idée que l'expérimentation animale est moralement

problématique et que des interventions planifiées sont nécessaires et suffisantes pour y mettre fin. Cet argument s'appuie sur des prémisses normatives et descriptives qui nécessitent une évaluation approfondie pour garantir leur validité.

Sept actions clés sont proposées par l'auteur pour les chercheurs et les parties prenantes impliquées dans ce processus :

- **Clarification d'objectifs précis** pour la réduction et l'élimination de l'expérimentation animale.
- **Évaluation des alternatives** par l'identification et la promotion des méthodes alternatives à l'expérimentation animale.
- **Formation et sensibilisation des chercheurs** aux méthodes sans animaux et sensibiliser aux enjeux éthiques.
- **Collaboration interdisciplinaire** dans le but d'encourager la collaboration entre scientifiques, éthiciens et décideurs pour une transition réussie.
- **Suivi et évaluation** par la mise en place des mécanismes de suivi pour évaluer les progrès réalisés.
- **Communication transparente** avec le public concerné et les parties prenantes.
- **Soutien politique et financier** pour faciliter la transition.

Les interventions planifiées de l'abandon progressif de l'expérimentation animale sont nécessaires et suffisantes pour y parvenir. Si la logique de l'argument est simple, la plausibilité de ses prémisses est difficile à évaluer en l'absence de progrès supplémentaires dans la recherche. Le débat sur ce sujet progresserait si :

- Une définition d'un objectif d'élimination progressive moralement souhaitable qui soit suffisamment précise pour être mise en œuvre dans la pratique ;
- Un compte rendu du « calcul mixte » des restrictions et des nouvelles possibilités qu'une élimination progressive de l'expérimentation animale est susceptible d'entraîner ;

- Un compte rendu de la transition juste dans l'expérimentation animale qui souligne les revendications morales des perdants de l'élimination progressive et la manière dont elles devraient être prises en compte ;
- Un exposé des conditions qui maintiennent l'expérimentation animale au centre de nombreux domaines scientifiques ;
- Un cadre théorique permettant une compréhension systématique des points d'intervention pour les plans d'élimination progressive ;
- Des principes de planification qui aident à trouver l'équilibre entre flexibilité et cohérence ;
- Des propositions spéculatives pour les plans d'élimination progressive.

Toutefois, grâce aux progrès de la science, des médicaments et des vaccins peuvent aujourd'hui être mis au point dans des délais relativement courts. Agir rapidement et efficacement dans la recherche biomédicale signifie que nous avons besoin d'utiliser des animaux de laboratoire. En outre, les médicaments et les vaccins existants que nous utilisons approuvés dans le cadre de la recherche biomédicale, par une mise au point après des tests approfondis sur des animaux de laboratoire. Est-ce une décision morale acceptable de ne pas les utiliser parce qu'ils ont été initialement testés sur des animaux ?

Pour des raisons éthiques, une personne dotée de toutes ses capacités cognitives peut décider de ne pas utiliser des médicaments qui ont été développés à partir d'expérimentations animales. Cette position est acceptable car les individus possèdent une pleine capacité cognitive. La situation est plus complexe lorsqu'un tel choix est fait par des personnes qui souffrent de troubles cognitifs, d'instabilité psychologique ou d'autres cas de jugement compromis. En outre, il serait inacceptable que l'objection de conscience d'un individu soit imposée à d'autres personnes pour limiter leur accès à des médicaments ou à d'autres traitements médicaux.

Malheureusement, les informations injustes ou trompeuses, caractérisées par une forte charge émotionnelle, qui dépeignent les animaux de laboratoire comme des victimes du progrès humain, ont un impact considérable sur ce débat éthique, et l'opinion publique peut être facilement influencée par ces informations, notamment dans la théorie des heuristiques et des préjugés, en particulier dans les situations complexes, lorsqu'il est difficile d'apporter une réponse exhaustive (c'est-à-dire dans les débats éthiques),

l'homme s'engage dans des processus cognitifs qui « remplacent » la question initiale par une autre question à laquelle il est plus facile de répondre. Par exemple, si la question est : « Combien d'animaux de laboratoire êtes-vous prêt à sacrifier pour faire progresser les connaissances humaines sur les maladies infectieuses et mettre au point un nouveau médicament ? La question alternative est : « Quelle émotion est-ce que je ressens lorsque je sauve la vie d'animaux qui sont autrement utilisés ? La vie d'animaux qui sont autrement utilisés pour des tests en laboratoire ? ». La réponse à cette dernière ne répond pas à la question initiale mais fournit une solution rapide au dilemme éthique.

Si tel est le processus cognitif qui contribue à orienter l'opinion publique vers la protection des droits des animaux au détriment du progrès sociétal et de la santé humaine, alors scientifiques devraient probablement reconsidérer la façon dont ils sont les vecteurs d'information sur leurs propres travaux de recherche. Pour communiquer des informations rationnelles et des données statistiques sur le nombre de vies humaines que la recherche biomédicale peut sauver en développant un nouveau médicament ne fonctionnera probablement pas. Mais si la question éthique est posée différemment, par exemple « Combien de personnes souffrant d'une maladie incurable êtes-vous prêt à sauver en autorisant les tests sur les animaux de laboratoire ? », alors les questions heuristiques seront les suivantes : « Quelle émotion est-ce que je ressens lorsque je sauve des êtres humains qui souffrent d'une maladie qui menace leur vie ? »

À la marge entre ces deux points de vue est le rôle fondamental de la responsabilité, qui lie les besoins d'être responsable pour les droits des humains et des autres animaux pour créer un espace liminaire que nous appelons l'éthique. Dans cet espace, chaque action doit être réfléchie et des questions appropriées doivent être posées pour trouver le bon équilibre lorsque l'on s'engage dans un processus sain et ouvert à tous.

Conclusion

L'utilisation des animaux en recherche a joué un rôle central dans les avancées scientifiques et médicales, permettant de mieux comprendre les mécanismes biologiques, de développer des traitements innovants et de tester la sécurité de nouvelles thérapies. Cependant, cette pratique soulève des questions éthiques profondes, liées à la souffrance animale et à la nécessité de justifier chaque utilisation d'animaux dans des protocoles expérimentaux. Les principes des 3R (remplacement, réduction, raffinement), proposés par Russell et *Burch* en 1959, ont marqué un tournant dans la manière d'aborder la recherche animale, en encourageant une utilisation plus responsable et respectueuse des animaux. Les enjeux actuels de la recherche animale sont multiples. D'un côté, les animaux restent des modèles indispensables pour étudier des systèmes biologiques complexes et pour valider des traitements avant leur application chez l'humain. De l'autre, la société et la communauté scientifique exigent une transparence accrue, une régulation stricte et une réflexion éthique approfondie sur les pratiques expérimentales. Les comités d'éthique, jouent un rôle clé en veillant à ce que les protocoles respectent les normes éthiques et en promouvant des pratiques qui minimisent la souffrance animale.

Parallèlement, les alternatives à l'expérimentation animale gagnent du terrain grâce aux progrès technologiques. Les modèles **in vitro** (cultures cellulaires, organoïdes), les simulations informatiques, les organes sur puce et l'utilisation d'organismes plus simples offrent des possibilités prometteuses pour réduire, voire remplacer, l'utilisation des animaux dans certains domaines de recherche. Ces alternatives permettent non seulement de répondre aux préoccupations éthiques, mais aussi d'améliorer la pertinence et la reproductibilité des résultats scientifiques.

En conclusion, bien que l'expérimentation animale reste un outil précieux pour la recherche biomédicale, elle doit être encadrée par une éthique rigoureuse et une recherche constante d'alternatives. L'équilibre entre les besoins scientifiques, le bien-être animal et les avancées technologiques est essentiel pour garantir une recherche à la fois innovante et responsable. À l'avenir, la collaboration entre chercheurs, comités d'éthique et législateurs sera cruciale pour continuer à faire progresser la science tout en respectant les principes éthiques et en explorant de nouvelles voies alternatives.

Bibliographie

A

Andersen, M. L., & Winter, L. M. F. (2019). Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91(Suppl 1), e20170238. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>.

Arnason, G. (2020). The emergence and development of animal research ethics: A review with a focus on nonhuman primates. *Science and Engineering Ethics*, 26(4), 2277–2293. <https://doi.org/10.1007/s11948-020-00219-z>.

B

Bauer, B., Mally, A., & Liedtke, D. (2021). Zebrafish embryos and larvae as alternative animal models for toxicity testing. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13417. <https://doi.org/10.3390/ijms222413417>.

Bleich, A., Bankstahl, M., Jirkof, P., Prins, J. B., & Tolba, R. H. (2020). Severity assessment in animal-based research. *Laboratory Animals*, 54(1), 16. <https://doi.org/10.1177/0023677219898105>.

C

Conseil canadien de protection des animaux. (2020). *Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation* (2e éd., Vol. 1). Conseil canadien de protection des animaux. (Publication originale en 1993).

Corrò, C., Novellademunt, L., & Li, V. W. S. (2020). A brief history of organoids. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 319(1), C151–C165. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00120.2020>.

D

De Jongh, D., Massey, E. K., VANGUARD consortium, & Bunnik, E. M. (2022). Organoids: a systematic review of ethical issues. *Stem cell research & therapy*, 13(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02950-9>.

DeGrazia, D., & Beauchamp, T. L. (2015). Guest editorial: Reassessing animal research ethics. *Cambridge quarterly of healthcare ethics : CQ : the international journal of healthcare ethics committees*, 24(4), 385–389. <https://doi.org/10.1017/S0963180115000055>.

Degrelle, S., Favier, B., & Louhimies, S. (Coords.). (2017). *L'expérimentation animale : la science, le droit et l'éthique*. Éditions Quæ.

Díaz, L., Zambrano, E., Flores, M. E., Contreras, M., Crispín, J. C., Alemán, G., Bravo, C., Armenta, A., Valdés, V. J., Tovar, A., Gamba, G., Barrios-Payán, J., & Bobadilla, N. A. (2020). Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 73(4), 199–209. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000380>.

E

Esposito, A., Ferraresi, A., Vallino, L., Garavaglia, B., Dhanasekaran, D. N., & Isidoro, C. (2024). Three-Dimensional *In Vitro* Cell Cultures as a Feasible and Promising Alternative to Two-Dimensional and Animal Models in Cancer Research. *International journal of biological sciences*, 20(13), 5293–5311. <https://doi.org/10.7150/ijbs.96469>.

H

Hartung, T., & Kleinstreuer, N. (2025). Challenges and opportunities for validation of AI-based new approach methods. *ALTEX*, 42(1), 3–21. <https://doi.org/10.14573/altex.2412291>.

Hidayat, R., & Wulandari, P. (n.d.). *Protocol for anesthesia animal model in biomedical study. Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research 2021*. doi: [10.32539/bsm.v5i7.311](https://doi.org/10.32539/bsm.v5i7.311).

K

Khabib, M. N. H., Sivasanku, Y., Lee, H. B., Kumar, S., & Kue, C. S. (2022). Alternative animal models in predictive toxicology. *Toxicology*, 465, 153053. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153053>.

L

Lancaster, M. A. (2024). Pluripotent stem cell-derived organoids: A brief history of curiosity-led discoveries. *BioEssays*, 46(12), e2400105. <https://doi.org/10.1002/bies.202400105>.

M

Mahalmani, V., Prakash, A., & Medhi, B. (2023). Do alternatives to animal experimentation replace preclinical research?. *Indian journal of pharmacology*, 55(2), 71–75. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_223_23

Marr, C. M. (2015). Ethical animal research—a pathway to zero tolerance. *Equine Veterinary Journal*, 47(1), 3–5. <https://doi.org/10.1111/evj.12390>.

Müller, N. D. (2024) “Phase-out planning for animal experimentation: A definition, an argument, and seven action points”, *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, 41(2), pp. 260–272. doi: 10.14573/altex.2312041.

N

National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (2011). *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. (8th ed.). National Academies Press (US).

P

Petetta, F., & Ciccocioppo, R. (2021). Public perception of laboratory animal testing: Historical, philosophical, and ethical view. *Addiction biology*, 26(6), e12991. <https://doi.org/10.1111/adb.12991>

R

Robinson, N. B., Krieger, K., Khan, F. M., Huffman, W., Chang, M., Naik, A., Yongle, R., Hameed, I., Krieger, K., Girardi, L. N., & Gaudino, M. (2019). The current state of animal models in research: A review. *International journal of surgery (London, England)*, 72, 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2019.10.015>.

S

Sadler, K. E., Mogil, J. S., & Stucky, C. L. (2022). Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews. Neuroscience*, 23(2), 70–85. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00536-7>.

T

Tang, X. Y., Wu, S., Wang, D., Chu, C., Hong, Y., Tao, M., Hu, H., Xu, M., Guo, X., & Liu, Y. (2022). Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 168. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01024-9>.

Annexes

Législation Algérienne

Loi n° **88-08 du 26 janvier 1988** relative aux activités de médecine vétérinaire et à la protection de la santé animale, p. 90. (N° JORA : 004 du 27-01-1988)

TITRE IV: Les mesures générales de protection des animaux et de contrôle de la sante animale et des produits animaux .

Chapitre I : Protection des animaux et prévention sanitaire

Article 58. - Il est interdit d'exercer de mauvais traitements envers les animaux domestiques ainsi qu'envers les animaux sauvages apprivoisés ou tenus en captivité. Des dispositions réglementaires déterminant les mesures propres à assurer la protection de ces animaux contre les mauvais traitements ou les utilisations abusives et à leur éviter des souffrances lors des manipulations inhérentes aux diverses techniques d'élevage, de parage, de transport et d'abattage des animaux. Il en est de même en ce qui concerne les expériences biologiques, médicales et scientifiques qui doivent être limitées aux cas de stricte nécessité. Les infractions au présent article sont punies conformément aux dispositions des articles 415, 449 et 457 du code pénal.

Législation et réglementation européenne

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 (JOUE L 276 du 20 octobre 2010)LEX : 32010L0).

La présente directive entre en vigueur le 09-11-2010. Elle est transposée en droit interne par les États membres au plus tard le 10-11-2012 et application de ces dispositions à partir du 01-01-2011. Transposition complète de la présente directive par les textes suivants : Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques ; loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement (article 256) ; ordonnance n° 2012-10 du 5 janvier 2012 relative à la protection des animaux d'espèces non domestiques non tenus en captivité utilisés à des fins scientifiques ; arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés ; arrêté du 1er février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques ; arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles ; arrêté du 1er février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales.

Glossaire

- **Alternatives à l'expérimentation animale** : Méthodes visant à remplacer, réduire ou raffiner l'utilisation des animaux dans la recherche (ex : modèles in vitro, organoïdes, simulations informatiques).
- **Analgésie** : Réduction ou suppression de la sensation de douleur par des moyens pharmacologiques.
- **Anesthésie** : État d'inconscience induit, associé à l'abolition de la douleur, souvent utilisé pendant des procédures invasives.
- **Animal transgénique** : Animal dont le génome a été modifié pour introduire, supprimer ou modifier un gène spécifique, souvent utilisé pour étudier des maladies génétiques.
- **Approche des 3R** : Principe éthique visant à «Remplacer» les animaux par des alternatives, «Réduire» le nombre d'animaux utilisés, et «Raffiner» les méthodes pour minimiser la souffrance.
- **Bien-être animal** : État physique et mental d'un animal, influencé par ses conditions de vie, de soins et d'expérimentation.
- **Bioéthique** : Champ interdisciplinaire traitant des dilemmes moraux posés par les avancées en biologie et médecine, incluant l'expérimentation animale.
- **Biomarqueur** : Indicateur biologique mesurable utilisé pour évaluer les effets d'un traitement ou d'une maladie chez l'animal.
- **Comité d'éthique** : Organisme chargé d'évaluer et d'approuver les protocoles expérimentaux impliquant des animaux, en veillant au respect des normes éthiques et réglementaires.
- **Contrôle négatif/positif** : Groupes de comparaison dans une expérience. Le contrôle positif reçoit un traitement connu, le contrôle négatif n'en reçoit aucun.
- **Douleur animale** : Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable ressentie par un animal, qui doit être minimisée dans les expérimentations.
- **Éthique animale** : Réflexion morale sur le traitement des animaux dans la recherche, visant à équilibrer les bénéfices scientifiques et le respect de la vie animale.
- **Expérimentation animale** : Utilisation d'animaux vivants dans le but de comprendre des phénomènes biologiques, de tester des substances ou d'étudier des maladies.
- **Expérimentation préclinique** : Phase de recherche sur des modèles animaux précédant les essais cliniques chez l'homme.
- **Fiabilité des modèles animaux** : Capacité d'un modèle animal à produire des résultats valides, reproductibles, interprétables et transposables à l'homme.

- **Génome** : Ensemble du matériel génétique d'un organisme, souvent étudié chez les animaux pour comprendre les maladies humaines.
- **Génomique** : Étude à grande échelle du génome, parfois réalisée sur des modèles animaux pour comprendre des maladies humaines.
- **Grefe d'organe** : Technique chirurgicale testée sur des animaux avant son application chez l'homme.
- **Hébergement des animaux** : Conditions matérielles et environnementales dans lesquelles les animaux sont maintenus, influençant leur bien-être et les résultats expérimentaux.
- **Histologie** : Étude microscopique des tissus animaux, souvent utilisée pour analyser les effets d'un traitement.
- **Immunodéficience** : Affaiblissement du système immunitaire, souvent étudié chez des souris génétiquement modifiées pour comprendre des maladies comme le SIDA.
- **Imagerie médicale** : Techniques (IRM, scanner, échographie) utilisées pour observer les organes et les tissus chez les animaux vivants.
- **Limites des modèles animaux** : Différences biologiques entre les animaux et les humains qui peuvent limiter la transposition des résultats.
- **Lignée animale** : Population d'animaux génétiquement uniformes, souvent utilisée pour garantir la reproductibilité des expériences.
- **Méthodes alternatives** : Techniques qui permettent de remplacer, réduire ou raffiner l'usage des animaux (modèles *in silico*, organoïdes, etc.).
- **Modèle animal** : Espèce animale utilisée pour étudier des processus biologiques ou pathologiques afin d'extrapoler les résultats à l'humain ou à d'autres espèces.
- **Modèle *in silico*** : Simulation informatique utilisée pour prédire les effets biologiques sans recourir à des animaux.
- **Modèle *in vitro*** : cultures de cellules permettant d'isoler un phénomène biologique ou d'expliquer un mécanisme d'action précis. Les expérimentations *in vivo* utilisent des modèles vivants.
- **Modèle *in vivo*** : une expérimentation utilisant un organisme vivant entier par opposition à un organisme partiel ou mort, ou un environnement contrôlé *in vitro*. L'expérimentation animale et les essais cliniques sont deux formes de recherche *in vivo*.
- **Neuroéthique animale** : Sous-domaine de la bioéthique abordant les implications de la conscience et de la douleur animale dans les expérimentations neurologiques.

- **Organoïde** : Structure cellulaire tridimensionnelle cultivée in vitro, mimant un organe et utilisée comme alternative aux modèles animaux.
- **Pathologie expérimentale** : Étude des maladies à travers l'induction contrôlée de symptômes ou de lésions chez l'animal.
- **Phénotype** : Ensemble des caractéristiques observables d'un organisme, souvent étudié dans les modèles animaux génétiquement modifiés.
- **Procédure expérimentale** : Ensemble des manipulations effectuées sur un animal dans le cadre d'une expérience.
- **Protocole expérimental** : Méthodologie détaillée définissant les conditions et les étapes d'une expérience sur des animaux.
- **Primates non humains** : Modèles animaux proches de l'homme sur le plan génétique, utilisés pour des recherches en neurosciences ou en maladies infectieuses.
- **Recherche translationnelle** : Recherche visant à faire le lien entre les résultats fondamentaux obtenus sur l'animal et leur application clinique chez l'humain
- **Répliquabilité (répétabilité)**: Capacité à reproduire les résultats expérimentaux dans différentes études, critère essentiel de la robustesse scientifique.
- **Rongeurs** : Animaux les plus couramment utilisés en recherche (souris, rats), en raison de leur petite taille, de leur reproduction rapide et de leur génome bien caractérisé.
- **Souffrance animale** : État de détresse physique ou psychologique ressenti par un animal, qui doit être évité ou minimisé.
- **Toxicologie** : Étude des effets nocifs des substances chimiques, souvent testées sur des animaux avant leur utilisation chez l'homme.
- **Transgénèse** : Technique consistant à introduire un gène étranger dans le génome d'un animal pour étudier son rôle dans une maladie.
- **Validation des modèles** : Processus visant à confirmer qu'un modèle animal est pertinent pour étudier une maladie ou un traitement spécifique.
- **Validité prédictive** : Capacité d'un modèle animal à prévoir les effets observés chez l'humain.
- **Vivisection** : Pratique historique de dissection sur des animaux vivants, aujourd'hui strictement réglementée et souvent remplacée par des méthodes alternatives.
- **Zoonose** : Maladie infectieuse transmissible de l'animal à l'homme, souvent étudiée pour prévenir les épidémies.

Biographie



Docteure en physiologie et physiopathologie, **Nassima MALT** est enseignante-chercheuse au département de Biologie de l'université de Tlemcen (Algérie), et membre du laboratoire de Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition. Elle consacre ses recherches à l'étude des mécanismes biologiques impliqués dans les physiopathologies humaines, ainsi qu'à l'exploration des

liens complexes entre les systèmes physiologiques, dans le but de mieux comprendre les dérèglements menant à la maladie et d'ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. En parallèle de ses activités de recherche, elle a enseigné durant de nombreuses années dans l'enseignement supérieur, transmettant aux étudiants en sciences de la vie et de la santé les fondements de la physiologie, de la pathologie, et des pratiques expérimentales. Ce double engagement – scientifique et pédagogique – lui a permis de partager sa passion pour la biologie expérimentale, en formant des générations d'étudiants à l'exigence scientifique, à la rigueur méthodologique et à la réflexion éthique autour de la recherche. Convaincue que la compréhension du vivant doit pouvoir être partagée au-delà des laboratoires, elle défend une approche éclairée et responsable de l'expérimentation animale, ouverte aux évolutions technologiques et aux alternatives émergentes. Ce livre s'inscrit dans une démarche de transmission : proposer une lecture rigoureuse, nuancée et engagée des pratiques actuelles, des enjeux éthiques et des perspectives d'avenir de l'expérimentation animale en recherche biomédicale.