

Histoire contemporaine des modèles animaux en médecine

JEAN-GAËL BARBARA

Université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR 7102 et université Paris Diderot, CNRS UMR 7219

Jean-gael.barbara@snv.jussieu.fr

Jean-Gaël Barbara est neurobiologiste et historien des sciences au CNRS, membre du laboratoire de neurobiologie de l'université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR 7102 et chercheur associé au Laboratoire Sphere de l'université Paris Diderot, CNRS UMR 7219. Il a récemment publié La naissance du neurone (Vrin, 2010), Le paradigme neuronal (Hermann, 2010) et édité les ouvrages collectifs Les élèves de Claude Bernard (Hermann, 2012) en collaboration avec Pierre Corvol et History of the neurosciences in France and Russia (Hermann, 2011) en collaboration avec Jean-Claude Dupont et Irina Sirotkina. Il est spécialiste de l'histoire du mouvement international des neurosciences aux États-Unis et en Europe.

Le développement des modèles animaux en médecine depuis la fin de la seconde guerre mondiale a connu une période d'euphorie durant les décennies 1960-1990. De nouveaux outils ont permis de rêver à la construction d'une souris idéale, mais la science des modèles animaux a suivi d'autres chemins.

Le concept de « modèle animal » est devenu central dans les sciences médicales contemporaines de manière progressive et surtout à partir des années soixante, avec des occurrences de citation maximales du concept au cours des années quatre-vingt-dix¹. Le développement de ces modèles a connu une époque d'expansion prodigieuse tout au long de ces quatre décennies. Cette étape a été suivie d'une période plus récente d'interrogation épistémologique et historique sur la signification de ce phénomène et une critique, de ce qu'est, d'une part, un modèle animal aujourd'hui et, d'autre part, de ce qu'il ne peut pas être.

Un modèle animal est un animal modifié ou présentant une caractéristique spontanée, intégré dans un système expérimental en vue d'étudier des processus pathogéniques et/ou des actions thérapeutiques qui seront utiles pour comprendre et soigner des pathologies humaines. L'établissement de ces systèmes expérimentaux constitue une stratégie de contournement épistémologique pour répondre à des problèmes de manière indirecte, sans recours immédiat à l'expérimentation sur l'homme pour envisager des traitements et analyser les causes des maladies. En ce sens, les modèles animaux ont une histoire ancienne puisque l'obser-

1. Source: *Google Books Ngram Viewer*, « animal model », English, 1900-2013. Voir Franco N.H., « Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective », *Animals*, 2013, 3, p. 238-273.

2. La cause de l'épilepsie est interprétée, suite à la dissection du cerveau de la chèvre, par un excès de phlegme.
3. Gayon Jean, « Les organismes modèles en biologie et en médecine », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 9-43.
4. Étude du sommeil paradoxal chez le chat, étude de la vision des couleurs chez le pigeon, étude du déterminisme neuronal des comportements chez l'aplysie, étude de la mémoire chez le poulpe. Voir Terreaux Jean-Pierre, Clarac François (dir), *Le bestiaire cérébral*, CNRS Éditions, Paris, 2012.
5. Pour un exemple de lien étudié par l'auteur, voir Barbara Jean-Gaël, « Relations Médecine – Sciences dans l'individualisation des maladies à la Salpêtrière à la fin du XIX^e siècle », *Revue d'Histoire des Sciences*, 63, 2010, p. 369-407.
6. Gradmann Cristoph, « Maladies expérimentales. Les expériences sur l'animal aux débuts de la bactériologie médicale », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 75-93.

vation d'une chèvre épileptique du corpus hippocratique fait de cet animal un véritable modèle de l'épilepsie humaine dans le cadre de la théorie des humeurs². Dans le domaine de la chirurgie, l'entraînement aux procédés opératoires sur des animaux, ou la reproduction de lésions sur l'animal en vue d'imaginer des traitements, sont des pratiques anciennes qui utilisent des modèles animaux bien caractérisés au XVIII^e siècle et dans la physiologie expérimentale du XIX^e siècle.

Ce concept est éloigné de celui d' « organisme modèle » ou d' « animal modèle »³. Dans ces derniers cas, on a affaire à des animaux sélectionnés par une communauté de chercheurs pour aborder, d'une même façon et au sein d'une culture épistémique particulière, une série de problèmes scientifiques fondamentaux. Par exemple, le développement du mouvement des neurosciences s'est largement inspiré, à partir des années 1950-1960, d'une culture d'animaux modèles vertébrés et invertébrés dont les caractéristiques physiologiques et anatomiques rendaient l'étude de certaines fonctions particulièrement aisées⁴.

TYPOLOGIE DES MODÈLES ANIMAUX

Les modèles animaux ont été développés pour répondre à des interrogations concernant les traitements et les causes de certaines pathologies humaines dans des cadres théoriques particuliers caractérisés par certaines théories pathogéniques en lien avec les sciences biologiques du moment⁵.

Il est possible d'envisager de prime abord à grands traits l'évolution historique de la création de ces modèles animaux en distinguant de grandes catégories pathogéniques définies de manière transhistorique, afin de faire apparaître certaines continuités et les changements caractéristiques des nouveaux modèles animaux des sciences médicales après la seconde guerre mondiale.

Une première conception de la maladie est la maladie d'origine externe dont la cause est un agent étranger, comme un parasite, et qui aboutit, au XIX^e siècle, à l'étiologie infectieuse de pathologies humaines. Après les recherches de modèles animaux de maladies infectieuses⁶, les recherches sur les vaccins qui connaissent un développement



Alfred Fessard expérimentant sur le singe avec des microélectrodes électrophysiologiques. Photo libre de droit. Collection de l'auteur.

impressionnant après la seconde guerre mondiale utilisent l'expérimentation sur l'animal sain pour tester des pratiques thérapeutiques. Le choix de l'animal, de la souche inoculée, ainsi que le test du pouvoir du vaccin sont des pratiques qui constituent de véritables modèles animaux. Ces modèles visent l'action thérapeutique et permettent de l'expérimenter. En même temps, ce sont des modèles qui entendent mettre en évidence et/ou reproduire des mécanismes de défense immunitaire tels qu'ils peuvent se manifester chez l'homme⁷. Ces modèles animaux sont donc autant des « modèles pour » mettre au point des pratiques thérapeutiques, que des « modèles de » mécanismes physiologiques et pathogéniques.

“ **Après la seconde guerre mondiale, ce concept s'étend à celui de lésion moléculaire, avec par exemple la mutation génétique, la méthylation défectueuse de l'ADN ou la conformation protéique pathogénique de la molécule du prion.**

Une seconde conception de la maladie est le dysfonctionnement d'organe caractérisé de manière globale sans qu'il y ait nécessairement recherche de lésions particulières. Ces dysfonctionnements peuvent être des insuffisances cardiaque, respiratoire, hépatique, rénale ou des troubles sévères du cerveau ou des vaisseaux. Cette conception a permis l'émergence d'un très grand nombre de nouveaux modèles animaux après la seconde guerre mondiale par les techniques de remplacement d'organes par transplantation; celles d'implantation d'organes artificiels et par des procédés de stimulation (réanimation, *pacemaker*, stimulations cérébrales, rétine artificielle, stimulation magnétique transcrânienne).

Une troisième conception de la maladie est celle du déséquilibre physiologique tel que défini par la physiologie expérimentale du XIX^e siècle. Mais cette conception connaît un nouveau succès avec les théories de l'après seconde guerre mondiale, comme les théories endocriniennes de certaines pathologies ou avec les théories neurochimiques

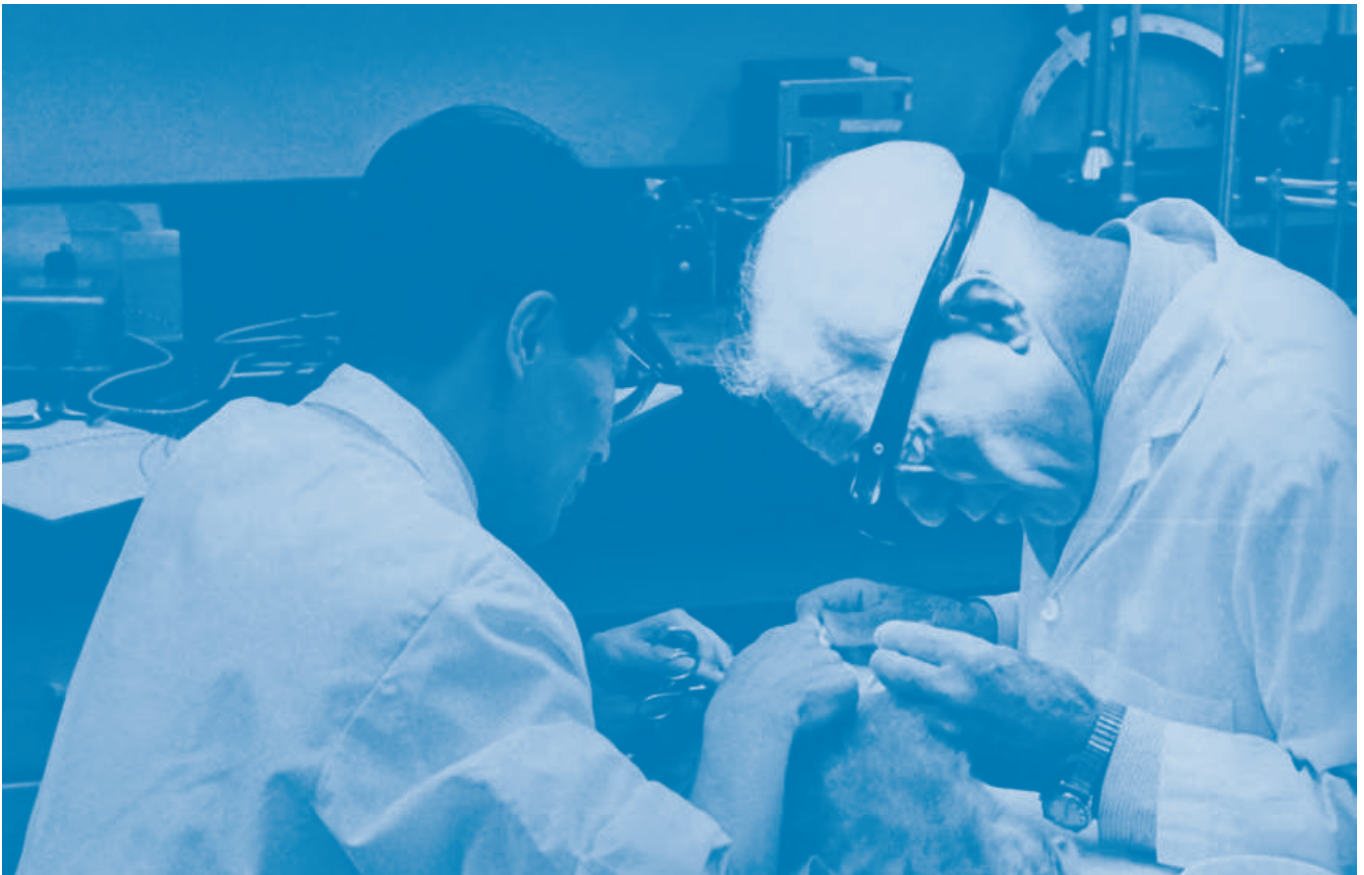
de maladies comme l'anxiété ou la dépression. Ces nouvelles approches ont généré nombre de modèles animaux de troubles endocriniens et de troubles mentaux, généralement par la réalisation d'une lésion ou par une intoxication par un agent chimique interférant, par exemple, avec le métabolisme des neuromédiateurs.

Une quatrième conception est celle de l'École de Morgagni et de l'École de Paris (XVIII^e) qui associe à chaque pathologie une lésion possible. Cette conception a connu une première extension au XIX^e siècle avec le concept de lésion microscopique dont la lésion nerveuse est le meilleur exemple dans l'interprétation de l'étiologie des maladies nerveuses. Une extension ultérieure est le concept bernardien de lésion chimique et la réalisation de modèles animaux par intoxication dans des conditions contrôlées. Après la seconde guerre mondiale, ce concept s'étend à celui de lésion moléculaire, avec par exemple la mutation génétique, la méthylation défectueuse de l'ADN ou la conformation protéique pathogénique de la molécule du prion. Ces nouvelles conceptions sont associées à la création de nouveaux modèles animaux qui se caractérisent par la reproduction de ces lésions moléculaires dans l'animal sain, ou dans la création d'animaux hybrides porteurs de cellules atteintes de ces lésions. Les modèles animaux de pathologies monogéniques entrent, par exemple, dans cette catégorie.

MODES DE CONSTITUTION DES MODÈLES ANIMAUX

Après la seconde guerre mondiale, les sciences médicales se caractérisent donc par l'extension des cadres étiologiques des pathologies humaines et par les créations associées de modèles animaux dans des contextes épistémiques utilisant de nouveaux concepts. Au nombre de ceux-ci, les concepts de nouveaux agents infectieux (rétrovirus, prion, mycoplasme), ceux des nouvelles technologies (transplantations, organes artificiels, thérapies par stimulation), les nouveaux concepts physiologiques (neurohormones, neuromédiateurs) et moléculaires (mutation, méthylation de l'ADN, agrégats protéiques extracellulaires). On recourt également à l'utilisation de nombreuses espèces (zoologie et

7. Pour un parallèle entre les réactions immunitaires étudiées chez les insectes et chez l'homme, voir Hetru Charles, « L'insecte : un modèle animal pour l'étude de l'immunité innée. », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 229-241.



*John Carew Eccles (Prix Nobel) préparant un chat pour l'étude électrophysiologique des neurones de la moelle épinière.
Photo libre de droit. Collection de l'auteur.*

pathologie comparées), de collections de souches animales mutantes stables et, enfin, d'animaux génétiquement modifiés.

L'établissement de nouveaux modèles animaux est rendu possible par le développement corrélatif de nouveaux moyens pour les réaliser qui sont ceux qui ont permis l'élaboration et l'objectivation des nouveaux concepts. On crée des souches stables d'animaux sains, auxquels on peut inoculer des agents infectieux particuliers ou des cellules tumorales animales ou humaines. Les nouvelles technologies sont aussi testées sur de grands animaux plus proches de l'homme à certains égards, dont les conditions d'élevage sont bien établies et qui sont, surtout, domestiqués⁸. Le rat et la souris sont les deux espèces qui procurent le plus de modèles réalisés par les nouveaux outils biotechnologiques, comme les souches transgéniques qui remplacent progressivement la sélection d'animaux mutants présentant des déficits identifiés et dont l'étude a généralement été décevante⁹.

Toutefois, la réalisation d'un modèle animal ne

se limite pas à la création d'un animal présentant certaines caractéristiques pathologiques ou certaines modifications destinées à prévenir ou traiter une pathologie qui n'est pas présente. Le modèle animal est également partie intégrante d'un système expérimental qui réalise, dans son ensemble, les conditions qui déterminent un état pathologique et qui présente des similitudes avec un état chez l'homme. Par exemple, une souche de rat épileptique ne constitue pas en elle-même un modèle animal de l'épilepsie humaine. Ce qui est étudié, ce sont des successions de crises d'épilepsie qui sont tout aussi bien déterminées par le fond génétique, les conditions d'élevage et les facteurs environnementaux immédiats¹⁰. Le modèle animal est donc bien un dispositif et pas seulement une catégorie d'animaux de laboratoire.

Par conséquent, les modes de constitution de modèles animaux ne se limitent pas à la possibilité de créer un animal susceptible de développer ou pas une maladie, mais s'étendent à toutes les conditions expérimentales du système.

8. Bähr A., Wolf E., « Domestic Animal Models for Biomedical Research », *Reprod Dom Anim*, 47 (Suppl. 4), 2012, p. 59-71.

9. Nous partageons le jugement de Gabriel Gachelin sur ce point. Michel Meulders relate que ce dernier « avait été frappé par le fait que le recours à des modèles animaux, devenu tellement fréquents dans la recherche médicale, était loin d'avoir toujours connu le succès espéré au départ par les expérimentateurs [...] », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. viii.

10. Heinrichs S.C., Thomas N.S., « Behavioral seizure correlates in animal models of epilepsy: A road map for assay selection, data interpretation, and the search for causal mechanisms », *Epilepsy & Behavior*, 8, 2006, p. 5-38.

LES SYSTÈMES DE MODÈLES ANIMAUX

Une autre caractéristique récente de l'évolution des usages des modèles animaux dans les sciences biomédicales est l'utilisation de combinaisons de modèles animaux pour une même maladie dans le but de départager les facteurs multiples comme les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux et les facteurs sociaux.

Avec l'émergence des sciences cognitives et des sciences comportementales, les modèles animaux sont créés de manière à provoquer, par diverses causes, certaines pathologies comme, par exemple, l'hypertension artérielle : induite par le stress, des régimes ou des susceptibilités génétiques¹¹.

Ces systèmes de modèles animaux permettent d'envisager, sous l'angle de l'interdisciplinarité, l'étude de pathologies complexes comme, par exemple, l'addiction aux drogues. Il est ainsi possible de créer toute une panoplie de modèles où l'animal s'auto-administre des drogues dans des régions déterminées de son cerveau par le biais d'un comportement caractérisé, avec ou sans un processus de conditionnement¹². Ces systèmes de modèles animaux garantissent une certaine prudence explicative qui n'est pas possible dans l'interprétation précoce d'un nombre trop limité de modèles animaux pour une pathologie donnée.

11. Sun Z., Zhang Z., « Historic perspectives and recent advances in major animal models of hypertension », *Acta Pharmacologica Sinica*, 2005, p. 295-301.

12. O'Brien C.P., Gardner E.L., « Critical assessment of how to study addiction and its treatment: Human and non-human animal models », *Pharmacology & Therapeutics*, 108, 2005, p. 18-58.

13. Des lois ont par exemple été votées aux États-Unis pour permettre l'utilisation de chiens et chats non réclamés.

14. Loew F.M., Cohen B.J., « Laboratory models in medicine: historical perspective », in *Laboratory Animal Medicine*, Cohen B.J., F.M. Loew (eds), Academic Press, Orlando FL, 1984.

15. Gaudillière J.P., « Produire et utiliser les souris *inbred*: complexe biomédical, cancer et obésité aux États-Unis d'Amérique après 1945 », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 163-181. Keating Peter, Cambrosio Alberto, « Le criblage des médicaments : les modèles animaux en recherche thérapeutique au National Cancer Institute (1955-2000) », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 181-208.

16. Cet institut devient, en 1956, *Institute of Laboratory Animal Resources*, puis au cours des années quatre-vingt-dix, *Institute for Laboratory Animal Research*.

17. Deux colloques sont organisés sur les animaux modèles en 1968 et 1969 par la *Federation of American Societies of Biology*. En 1969, la *National Academy of Sciences* organise deux colloques intitulés *Animal Models of Biomedical Research*. Un colloque sur le même thème est organisé lors de la rencontre annuelle de l'*American Veterinary Medical Association*.

LE GRAND DÉVELOPPEMENT DES MODÈLES ANIMAUX EN MÉDECINE APRÈS LA SECONDE GUERRE MONDIALE

L'expansion de la recherche biomédicale après la seconde guerre mondiale se caractérise par l'emploi grandissant d'animaux de laboratoire. Des mesures et des lois facilitant l'utilisation d'animaux dans les recherches biomédicales sont promulguées et de nouveaux départements universitaires dédiés aux animaux sont ouverts avec des postes affectés à des vétérinaires¹³. Des associations, sociétés médicales et physiologiques se liguent pour lutter contre les attaques des mouvements antivivisectionnistes (*American Association for Laboratory Animal Science, American Physiological Society, National Society for Medical Research*)¹⁴. Elles tentent d'améliorer les conditions d'utilisation des animaux dans les laboratoires et la formation des techniciens.

Au cours des années soixante, la *National Academy of Sciences* s'attaque au problème d'accès aux animaux. Le neuroscientifique Paul Weiss y dirige un comité, le *Committee on Animal Resources* (1952), dont le *chairman* nommé par P. Weiss est le docteur Clarence Cook, directeur du *Jackson Laboratory*. Ce laboratoire deviendra, au cours des années cinquante et soixante, un centre de formation de nombreuses lignées pures (souris *inbred*) et de mutants qui constitueront des modèles nombreux et nouveaux de maladies humaines (par exemple obésité, myopathies)¹⁵. Les souris *inbred* seront notamment utilisées à partir de 1955 par le *Cancer Chemotherapy National Service Center* pour greffer, suivre l'évolution et tester la sensibilité aux agents chimiothérapeutiques de tumeurs murines. Le comité de P. Weiss aboutit avec C. Cook à la création de l'*Institute of Animal Resources* (1953)¹⁶.

Beaucoup d'actions sont engagées et de nombreuses publications apparaissent sur les nouveaux modèles animaux de maladies humaines. Les colloques se multiplient avec un pic à la fin des années soixante¹⁷, véritable période d'euphorie pour ces modèles. Mais les critiques ne tardent pas à venir dès les années soixante-dix. R.O. Greep du Laboratoire de reproduction humaine de Harvard s'exprime ainsi dès 1970 : « L'utilisation d'animaux

modèles a un passé glorieux dans la conquête des grandes maladies de l'humanité [...] Mais l'on ne doit pas se laisser emporter par le concept de modèle. Les modèles ont leurs limites. Les modèles ne sont jamais que ce que l'on entend par le terme de modèle. Koch sermonnait ainsi ses étudiants: "Messieurs, souvenez-vous que les souris ne sont pas des hommes". Peu de modèles sont des répliques d'une maladie humaine car la plupart des maladies ne sont pas des entités mais un continuum dans lequel un désordre entraîne un autre.»¹⁸

Cependant, malgré ces critiques, les modèles animaux se multiplient dans le développement d'une biomédecine technologique qui expérimente chez l'animal les techniques par exemple de *pace-maker* (1950), de transplantation de rein (1954), de foie (1963), de cœur (1967) ou l'embolotomie par cathéter (1963)¹⁹.

L'évolution des modèles animaux au cours des années soixante-dix

À la fin des années soixante, les chercheurs Rygaard et Povlsen de Copenhague comprennent qu'une souris mutante *nude* - dépourvue de poils et de thymus - peut être utilisée pour des xéno-greffes de tumeurs humaines pour créer de nouveaux modèles animaux de maladies qui nous sont propres²⁰. En particulier, on pratique des greffes de peau humaine sur ces souris pour l'étude de leur réaction immunitaire, puis on étudie la greffe de carcinomes humains²¹. Mais l'utilisation de cette souris est un échec dans les stratégies de criblages d'anticancéreux²².

On continue d'utiliser un grand nombre de modèles animaux créés par des agents pharmacologiques, des lésions chirurgicales et des pathologies animales spontanées pour l'étude de pathologies humaines multifactorielles²³. Cependant, d'une manière plus générale, on prend conscience qu'un modèle animal ne reflète que certaines caractéristiques spécifiques des pathologies humaines et qu'un modèle particulier ne permet d'étudier qu'un certain processus pathogénique qui peut être à l'œuvre dans une pathologie humaine²⁴. Les modèles sont donc étudiés de manière critique et les données histopathologiques sont systématique-

ment comparées aux données humaines²⁵.

L'ÈRE BIOTECHNOLOGIQUE DES MODÈLES ANIMAUX (1980-1990)

Les techniques de transgénèse sont utilisées pour fabriquer de nouveaux modèles animaux de pathologies humaines. Il s'agit souvent, selon l'expression de Gabriel Gachelin, de créer une « souris idéale » pour l'étude particulière d'une pathologie humaine²⁶, par insertion dans le génome d'une souris d'un gène qui sera transmis de génération à génération²⁷. Bientôt, on ne tarde pas à créer des modèles animaux de maladies génétiquement transmissibles, ce qui permet de tester l'hypothèse génétique de certaines pathologies humaines comme certains cancers²⁸.

18. Traduction de l'auteur. Greep R.O., « Animal Model in Biomedical Research », *Journal of Animal Science*, 31, 1970, p.1235-1281, p. 1237. (Proceedings of the 62nd Annual National Meeting of the American Society of Animal Science), « *The use of animal models in the conquest of several major afflictions of mankind has a glorious record. [...] One must not, however, be carried away by the model concept. Models have their limitations. Models are never more than what is implied by the term model. Koch's admonition to his students was, "Gentlemen, never forget that mice are not human beings." Few models ever duplicate a disease in man for the reason that most diseases are not entities but a continuum in which one disorder leads to another. [...]* » Voir au sujet de Koch, Christoph Gradman, « Maladies expérimentales. Les expériences sur l'animal aux débuts de la bactériologie médicale, in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Paris, Puf, 2006, p.75-93.

19. Extraction par cathéter d'un caillot sanguin, obstruant une artère.

20. Keating Peter, Cambrosio Alberto, 2006, *op. cit.*, p. 193.

21. Kreider J.W., Bartlett G.L., Sharkey F.E. « Primary neoplastic transformation in vivo of xenogenic skin grafts on nude mice », *Cancer Res*, 39, 1979, p. 273-276.

22. Keating Peter, Cambrosio Alberto, 2006, *op. cit.*, p. 199.

23. Par exemple dans les recherches sur les modèles animaux de l'hypertension. Voir Sun Z., Zhang Z., 2005, *op. cit.*

24. Voir par exemple, Julian L.M., « Animal model: hereditary muscular dystrophy of chickens », *Am J Pathol*, 70, 1973, p. 273-276, p. 276.

25. Voir Koestner A., « Animal model of human disease: subacute sclerosing panencephalitis, multiple sclerosis; animal model: distemper-associated demyelinating encephalomyelitis », *Am J Pathol*, 78, 1975, p. 361-364, p. 362-363.

26. Gachelin Gabriel., « La construction de la souris idéale », in *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Gachelin Gabriel (dir), Puf, Paris, 2006, p. 139-162.

27. Une première transgénèse stable entre générations est réalisée en 1981 par Frank Ruddle de Yale, Frank Constantini et Elizabeth Lacy d'Oxford, ainsi que Ralph Brinster et Richard Palmiter de Pennsylvania et de Washington.

28. Anonyme, « Transgenic mice inherit cancer », *Nature*, 311, 1984, p. 205-206.

La méthode d'inactivation génique où un gène est inactivé permet également de générer des modèles animaux de pathologies humaines à partir des années quatre-vingt-dix. Une amélioration de la technique permet, par un système d'induction, d'invalider le gène à un moment précis et choisi du stade de développement, y compris chez de grands animaux²⁹. Cela permet d'induire un état pathologique chez l'adulte une fois le développement terminé, mimant ainsi la survenue d'un processus pathogénique chez le sujet humain vieillissant.

Enfin, plus récemment, les modèles animaux sont utilisés pour les essais de thérapie génique.

Modèles animaux pour la recherche biomédicale : mythe ou réalité

Beaucoup de critiques ont été émises sur l'utilisation de ces modèles animaux. On leur reproche en particulier de trop miser sur le modèle de la pathogénie génique et de ne pas prendre suffisamment en considération les facteurs sociaux et environnementaux. D'autre part, certains modèles animaux ont pu retarder la découverte chez l'homme de certains processus pathogéniques³⁰.

Pendant, les modèles animaux actuels sont d'une très grande sophistication. Ils permettent, par exemple, l'étude des phénomènes immunitaires sous dépendance du psychisme, un domaine appelé la psychoneuroimmunologie, ou encore les phénomènes d'addiction ou les pathologies de la mémoire³¹. Des arsenaux technologiques sophistiqués sont utilisés pour créer des pathologies animales proches, par certains aspects, d'une pathologie humaine. On recourt pour cela à des combinaisons de lésions du système nerveux, d'immunosuppression, de traitements chroniques avec des agents pharmacologiques, mais on contrôle aussi les facteurs environnementaux et sociaux par le biais de quantifications du comportement animal dans des conditions dans lesquelles l'animal est laissé en liberté avec ses congénères (nouvelles approches d'étude du comportement animal).

La multiplication des modèles animaux constitue un ensemble de véritables systèmes de modèles expérimentaux qui sont confrontés pour étudier des pathologies humaines poly factorielles. Le but n'est plus de créer une maladie animale proche

d'une maladie humaine, mais de constituer de véritables stratégies d'études animales pour délimiter les aspects importants des pathologies humaines, les étudier sur l'animal avec des outils modernes, et de retourner à la recherche clinique chez l'homme avec des modèles théoriques précis et testables.

D'ailleurs, un atelier de la Commission européenne intitulé « *Are mice relevant models for human disease?* » qui s'est tenu à Londres en 2010 réaffirme que, malgré des essais pharmacologiques infructueux chez l'homme, les modèles murins demeurent irremplaçables dans les recherches précliniques³². Les adversaires de ces modèles et de l'expérimentation animale en général devraient savoir à présent que la multiplication de comités d'éthique pour l'expérimentation animale garantit contre le sacrifice inutile d'animaux et crée des conditions expérimentales minimisant la souffrance animale. Les progrès de la recherche biomédicale résident encore et de manière toujours plus importante dans l'intégration des recherches précliniques animales et cliniques sur l'homme par des circulations complexes de connaissances.

29. Sauer B. « Inducible gene targeting in mice using the Cre/lox system », *Methods*, 14, 1998, p. 381-392. Klymiuk N, et al. « First inducible transgene expression in porcine large animal models », *FASEB J*, 26, 2012, p. 1086-1099.

30. Par exemple l'expérimentation animale sur les contraceptifs oraux a mis en évidence les risques de cancer, mais pas ceux de thrombose. Voir : Pasquale S.A., « Oral Contraceptives: Significance of their Effects in Man and Relationship to Findings in Animal Models », *Toxicol Pathol*, 17, 1989, p. 396-399. Pour certaines autres critiques, voir par exemple celle du neurophysiologiste repent, D.L. Ringach, qui expérimentait sur le singe. Ringach D.L., « The Use of Nonhuman Animals in Biomedical Research », *Am J Med Sci*, 342, 2011, p. 305-313.

31. Clark R.E., Squire L.R., « An animal model of recognition memory and medial temporal lobe amnesia: History and current issues », *Neuropsychologia*, 48, 2010, p. 2234-2244.

32. Of mice and men – are mice relevant models for human disease? Outcomes of the European Commission workshop 'Are mice relevant models for human disease?' held in London, UK, on 21st May 2010.