



Monkey, Mouse or Zebrafish?

Considérations éthiques et scientifiques lors du choix des organismes modèles pour les expérimentations animales

Rapport de colloque

Le symposium «Monkey, Mouse or Zebrafish? Considérations éthiques et scientifiques lors du choix des organismes modèles pour les expérimentations animales» a été organisé par la Commission pour l'éthique dans les expérimentations animales (CEEA) des Académies suisses des sciences (a+) et s'est déroulé en ligne le 1er juillet 2021. Avec plus de 400 participant.e.s, le colloque a suscité un grand intérêt jusqu'au-delà de nos frontières.

Les questions scientifiques et éthiques concernant le choix des organismes modèles pour les expérimentations animales étaient au cœur de la manifestation. Son objectif était de sensibiliser à cette problématique les chercheuses et chercheurs, les responsables de la protection des animaux et les autorités chargées de délivrer les autorisations. Le **Professeur Hanno Würbel**, Professeur en protection des animaux à l'Université de Berne et Président de la CEEA, a exposé en introduction l'importance de ce thème. Selon la législation suisse sur la protection des animaux, les expérimentations sur des animaux sensibles ne peuvent être réalisées que si le gain de connaissances ne peut être acquis avec des méthodes n'incluant pas d'animaux ou avec des essais sur des «espèces animales inférieures». Cela soulève des questions concernant d'une part l'évaluation du gain des connaissances et, d'autre part, la hiérarchisation éthique des animaux sensibles.

Afin de clarifier ces questions aussi concrètement que possible et sous différents angles, le domaine de recherche sur la maladie d'Alzheimer a été choisi comme base de discussion. La première partie du programme était consacrée à la présentation de la vision de la recherche et de la pratique cliniques et aux attentes envers la recherche préclinique sur des modèles animaux. La seconde partie s'est intéressée quant à elle à la description des différents modèles animaux dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Trois scientifiques ont ensuite exposé les possibilités et les limites de leurs recherches sur les souris, les poissons et les primates non humains. Les critères de choix des organismes modèles ont ensuite été examinés d'un point de vue éthique, suivi d'une table ronde avec les questions du public.

Dans son intervention sur la pratique et la recherche clinique, le **Professeur Jean-François Démonet**, Directeur du Centre Leenaards de la Mémoire au CHUV de Lausanne, a souligné l'extrême complexité de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie qui touche 47 millions de personnes dans le monde pose des défis majeurs au système de santé ainsi qu'aux personnes concernées, à leurs familles et aux soignant.e.s. Le Professeur Démonet a expliqué le rôle de certaines protéines et agrégats de protéines dans le cerveau, les réactions inflammatoires et les facteurs vasculaires dans la pathophysiologie humaine. Du point de vue clinique, l'une des principales difficultés dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer réside dans le fait que la maladie ne peut être comprise que comme une image globale de changements à trois niveaux différents: la dégradation progressive des capacités cognitives au niveau phénotypique, les changements fonctionnels dans le cerveau et sa plasticité, ainsi qu'au niveau des différentes molécules responsables de l'apparition de la maladie. Le problème majeur dans la compréhension et le traitement de la maladie serait toutefois l'absence de lien clair entre ces trois niveaux et la compréhension insuffisante de la causalité. Le Prof.

Démonet a conclu son exposé en soulignant l'importance d'une meilleure connaissance des facteurs responsables de l'étonnante résilience du cerveau humain face au développement de cette maladie. À cet égard, les interactions entre la microglie, les neurones, les astrocytes et les microvaisseaux sanguins devraient faire l'objet d'études plus approfondies, afin de mieux comprendre les réactions inflammatoires associées à la maladie.

Le Professeur Matthias Jucker, Professeur en biologie cellulaire et maladies neurologiques et Directeur de l'Institut Hertie pour la recherche cérébrale clinique à l'Université de Tubingen, a proposé aux participant.e.s un aperçu du potentiel translationnel des modèles animaux. Selon lui, deux aspects sont centraux: d'une part, un bon modèle animal devrait avoir une pertinence clinique et, d'autre part, il importe d'être toujours conscient.e des limites de la valeur informative des modèles animaux, car ils ne représentent que ce qu'ils modélisent réellement. Ne pas tenir compte de ces limites et susciter ainsi des attentes exagérées en termes de translation est une erreur fréquente qui résulte à elle seule du fait que la grande majorité des animaux - y compris les primates non humains et les souris - ne développent pas la maladie d'Alzheimer telle que nous la connaissons chez l'être humain. On crée alors des modèles animaux (par exemple des modèles de souris transgéniques) qui ne développent que certains aspects comme les plaques amyloïdes ou les «enchevêtrements» neurofibrillaires (tangles). Si la pertinence des modèles se limite à ces modifications pathologiques spécifiques à la maladie d'Alzheimer, les résultats obtenus sur les souris transgéniques ont abouti à des découvertes majeures qui peuvent être transposées à l'être humain et sont donc significatives pour la recherche clinique.

Ces deux présentations générales ont été suivies de trois brefs exposés qui ont donné un aperçu de la recherche sur les souris, les poissons et les primates non humains. D'après ces contributions, les scientifiques avaient de bonnes raisons de choisir des organismes modèles différents. **La Dre Laure Verret**, Professeure en neurosciences à l'Université de Toulouse, a présenté ses recherches fondamentales sur la maladie d'Alzheimer avec des modèles de souris. Sa découverte d'épisodes épileptiques sur des modèles de souris transgéniques porteuses d'une mutation du gène amyloïde est à l'origine d'études ciblées sur des personnes malades. Elle a démontré pour la première fois que des épisodes épileptiques surviennent également chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Le travail de la Dre Verret est un exemple de recherche sur des modèles de souris pouvant apporter de nouvelles connaissances qui permettent à la recherche clinique d'avancer.

Le Dr Caghan Kizil, responsable d'un groupe de travail au Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) à Dresde et Visiting Professor à l'Irving Medical Center de l'Université Columbia de New York, a présenté ses recherches sur un organisme modèle non mammifère, le poisson-zèbre. L'un des principaux avantages des poissons-zèbres est d'être faciles à modifier génétiquement et leur développement et leur régénération peuvent être aisément étudiés. D'après lui, la similitude physiologique du poisson-zèbre et de l'être humain est suffisante pour obtenir des résultats pertinents du point de vue clinique. Ceci vaut tout particulièrement pour la neurogenèse réduite chez les patient.e.s atteint.e.s de la maladie d'Alzheimer. Compte tenu de la neurogenèse prononcée du poisson-zèbre, ces animaux se prêtent particulièrement bien à l'étude des liens entre une neurogenèse réduite et le développement de la maladie d'Alzheimer, comme l'a souligné le Dr Kizil.

La dernière intervention concernait l'utilisation de primates non humains dans la recherche. **Prof. Eric Rouiller**, Professeur émérite de l'Université de Fribourg, a présenté ses travaux sur les macaques. Il a tout d'abord rappelé l'importance des similitudes entre les primates non humains et les êtres humains pour la transposition des résultats de recherche, tout en précisant que cette proximité au niveau de l'évolution biologique soulève également un certain nombre de problèmes éthiques spécifiques. Conscient de ces problèmes éthiques, il a défendu la recherche sur des primates non humains pour les questions ne pouvant pas être étudiées avec d'autres espèces animales. Il a cité comme exemples les études sur les lésions de la moelle épinière, les lésions corticales et la maladie de Parkinson. En collaboration avec le Prof. Schwab de l'Université et de l'EPF Zurich qui a découvert chez la souris la protéine Nogo, essentielle en l'absence de régénération du système nerveux central, le Professeur Rouiller a testé le potentiel des anticorps contre Nogo pour

la régénération des lésions de la moelle épinière chez le macaque. Le succès de ces études a mené à des essais cliniques qui se trouvent actuellement en phase II.

Après ce tour d'horizon de la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer et sur d'autres maladies neurodégénératives, il revenait au **Dr Samuel Camenzind**, chercheur dans la division Éthique de la relation être humain et animaux à l'Institut de recherche Messerli à Vienne, d'évaluer les décisions en lien avec cette recherche dans le choix des organismes modèles du point de vue éthique. La question de savoir dans quelle mesure une hiérarchie entre différents animaux sensibles peut être justifiée était au cœur de son intervention. Ce faisant, il a tout d'abord évoqué la loi suisse sur la protection des animaux, qui ne fait en principe aucune distinction et protège de la même manière la dignité de tous les animaux sensibles. On entend ici par dignité la protection de la valeur inhérente à tout être sensible. Le Dr Camenzind a expliqué que le concept de dignité est fondé sur une théorie morale biocentrique, qui attribue une valeur morale à l'épanouissement des êtres vivants. Il poursuit en affirmant que, dans le biocentrisme, tous les êtres vivants dignes de protection sont en principe égaux et que la même valeur morale leur est attribuée. À cet égard, une hiérarchie au sein des vertébrés (par exemple, une valeur morale supérieure des primates par rapport aux souris et des souris par rapport aux poissons) ne peut être justifiée. Il est toutefois possible qu'une hiérarchisation puisse être justifiée par la protection du bien-être des animaux (qui, avec la dignité, est également ancrée dans le principe de la loi suisse sur la protection des animaux). Cependant, les faits biologiques concernant les différents niveaux de sensibilité ne sont pas encore clairs, dicit le Dr Camenzind. Finalement, la hiérarchisation morale allant des primates non humains jusqu'aux poissons en passant par les souris ressort davantage de notre intuition morale et de la proximité que nous ressentons avec ces animaux. Cela ne peut néanmoins pas être justifié avec des arguments éthiques objectifs dans le cadre de la loi sur la protection des animaux en vigueur.

La discussion plénière finale avec la participation de tou.te.s les intervenant.e.s a été modérée par la **Dre Michaela Thalmair**, déléguée à la protection des animaux à l'Université de Zurich et membre de la CEEA. Au-delà de la question de la hiérarchie morale entre les différentes espèces, le débat portait également sur la possibilité d'une hiérarchisation des connaissances scientifiques acquises. Ainsi les chercheurs utilisant des souris ont indiqué que le choix de leur modèle animal n'était généralement pas remis en question par la commission d'expérimentation animale. En revanche, le Dr Kizil a rapporté que certains organismes de soutien doutaient de la pertinence des expériences sur les poissons-zèbres et suggéraient que les essais prévus soient réalisés sur des souris. Les propos du Prof. Rouiller étaient intéressants, car les autorisations pour les essais sur des primates sont, en règle générale, plus difficiles à obtenir que pour les études avec des souris; cette tendance s'est accentuée ces dernières années. Certes, globalement les exigences liées aux essais avec des animaux ont été renforcées, mais ceci vaut tout particulièrement pour les essais sur des primates non humains. Le fait que les essais sur des primates non humains sont de plus en plus souvent classés en niveau de gravité 3 en témoigne. Dans le même temps, il souligne toutefois que les échanges avec les offices vétérinaires cantonaux et les commissions pour les expérimentations animales ont toujours été très constructifs.

Dans ce contexte, la discussion a également porté sur la différence de taille des échantillons utilisés dans les essais: pourquoi dans les études sur les primates non humains les échantillons sont souvent plus petits que dans les études avec des souris ou des poissons-zèbres? Les études sur les primates non humains sont-elles généralement sous-dimensionnées (underpowered) ou, au contraire, les études sur les souris et les poissons ont-elles tendance à être surdimensionnées (overpowered)? À l'unanimité, le podium a convenu qu'une telle généralisation n'est pas justifiée. La différence est en partie due aux questionnements différents et aux approches différentes qui en découlent. Ainsi, par exemple, les primates non humains sont le plus souvent impliqués dans des études longitudinales pour lesquelles des échantillons plus petits que pour les études transversales sont suffisants. Toutefois, les études longitudinales sont de plus en plus réalisées avec d'autres espèces animales, ce qui n'est devenu possible, en partie, que grâce aux progrès technologiques (par exemple, la miniaturisation des sondes). Néanmoins, tout le monde s'accorde sur le fait que des échantillons trop

petits peuvent nuire à la fiabilité de l'étude. Compte tenu des réserves exprimées par le Dr Camenzind concernant une hiérarchie morale entre les différentes espèces de vertébrés, il faudrait au moins examiner si l'évaluation de la taille appropriée de l'échantillon n'est pas faussée par notre intuition morale et si, par conséquent, des ajustements seraient nécessaires dans un sens (études plus importantes sur les primates) ou dans l'autre (études plus petites sur les souris et les poissons).

En conclusion, le Prof. Würbel a procédé à une estimation personnelle des résultats du symposium. Les chercheuses et chercheurs ont présenté de manière impressionnante la complexité de la maladie d'Alzheimer, d'une part, et de la recherche sur cette maladie, d'autre part. Ils ont démontré de manière convaincante que des connaissances importantes pour la pathophysiologie humaine pouvaient être acquises grâce à la recherche dans la mesure où l'on est conscient.e des limites des modèles animaux et où l'on renonce à des extrapolations injustifiées. Il ne s'agit pas pour lui de se demander si les expérimentations avec des modèles animaux sont pertinentes pour la pratique clinique humaine, mais plutôt quelles sont les conditions à satisfaire pour qu'elles le soient. Concernant la hiérarchie morale implicite au sein des animaux sensibles et sa signification pour l'évaluation du degré de gravité et de la taille de l'échantillon des expérimentations animales, il se demande toutefois si, au regard des critères éprouvants, il ne faudrait pas engager un débat approfondi avec les autorités. Pour terminer, le Prof. Würbel a souligné que la discussion des thèmes de ce symposium était importante, notamment dans le contexte du prochain référendum sur l'initiative pour l'interdiction de l'expérimentation animale et des essais cliniques. Pour un bon discours, il est important que tout.e.s les partenaires soient bien informé.e.s, d'où l'importance d'organiser de telles manifestations.

Le grand intérêt suscité par la conférence encourage la CEEA à organiser d'autres événements pour faciliter le dialogue entre les différents partenaires, afin de réaliser son objectif prioritaire qui est de promouvoir une recherche éthiquement responsable, de haute qualité et scientifiquement valable.