

un rapport des Docteurs

Chris Langley MA PhD et Gill Langley MA PhD MIBiol

mars 2003

Les expériences sur les chiens et les chats en France



Table des matières

INTRODUCTION	3
La compagnie des chats et des chiens	5
La souffrance dans les laboratoires	5
Reconsidérer notre responsabilité	6
Mettre fin à la recherche sur les chats et les chiens	6
CHAPITRE 1 LES CHATS ET LES CHIENS – LEUR EXISTENCE AVEC LES HUMAINS	7
Animaux de compagnie et compassion	9
Le chat : <i>Notions élémentaires sur la biologie et l'organisation sociale des chats</i>	10
Considérations générales sur l'élevage des chats	11
Le chien : <i>Notions élémentaires sur la biologie et l'organisation sociale des chiens</i>	12
Considérations générales sur l'élevage des chiens	13
Produits anesthésiques et analgésiques	14
CHAPITRE 2 LA RÉGLEMENTATION DES EXPÉRIMENTATIONS SUR LES CHATS ET LES CHIENS	15
La Directive 86/609/CEE	17
La douleur, la souffrance et la règle des Trois R	17
La législation et la réglementation nationales	18
Une application incomplète de la Directive de l'UE	19
CHAPITRE 3 L'APPROVISIONNEMENT DES LABORATOIRES EN CHATS ET EN CHIENS	21
Les exigences de la Directive 86/609	23
Les chiens et les chats provenant d'élevages spécifiques	23
Les importations de chats et de chiens	25
La souffrance est inévitable	26
CHAPITRE 4 NOMBRE ET TYPE D'EXPÉRIMENTATIONS SUR LES CHATS ET LES CHIENS	29
Les expérimentations sur les chats et sur les chiens en 1999	30
La recherche fondamentale en biologie	31
L'évolution observée	35
CHAPITRE 5 LE PROBLÈME DES DIFFÉRENCES ENTRE LES ESPÈCES	37
Les différences entre les espèces et les expérimentations sur les chats	38
Les différences entre les espèces et les expérimentations sur les chiens	42
Une meilleure façon de faire des recherches	47
CHAPITRE 6 UNE SÉLECTION D'ÉTUDES DE CAS : APERÇUS ET ANALYSES	49
Études de cas sur des chiens	50
Études de cas sur des chats	62
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	77

Introduction

Les chats et les chiens sont les compagnons des humains depuis des millénaires. Depuis que leurs ancêtres sauvages ont entamé une relation avec les humains, nous avons vécu, travaillé et « évolué » ensemble, partout dans le monde (Chapitre 1).

Longtemps élevés et sélectionnés pour obtenir certaines caractéristiques, parmi lesquelles la familiarité avec les humains, les chats et les chiens domestiques sont devenus très différents de leurs ancêtres sauvages. Ils ont bien sûr conservé certains de leurs besoins et certains de leurs comportements : ils ont toujours besoin de chaleur, d'un abri, de la compagnie de leurs semblables, d'un environnement stimulant, d'une activité physique, de repos, de nourriture et d'eau (Chapitre 1). Cependant, aujourd'hui, ils ont aussi besoin de la compagnie et de l'assistance des humains, et c'est pour nous un devoir de leur rendre la loyauté qu'ils nous ont toujours témoignée à travers les siècles.

La compagnie des chats et des chiens

En France, des centaines de milliers de gens qui partagent leur existence avec des chats ou des chiens bien aimés connaissent et comprennent la valeur de cette compagnie animale. La compagnie des chats et des chiens est bénéfique à plus d'un titre : en termes de santé même, en termes d'estime de soi, de réduction du stress et de capacité d'exprimer ses sentiments. Le seul fait de caresser un animal fait baisser notre tension artérielle.

Pourtant, de quelle manière sommes-nous reconnaissants à nos amis animaux de longue date ? Nous les avons trahis, en permettant que des chats et des chiens par dizaines ou par centaines de milliers se retrouvent enfermés dans des laboratoires et soient soumis à des expériences qui leur causent de la douleur et les affolent. En dépit de la législation nationale et européenne (Chapitre 2), il est inévitable que la fourniture et l'utilisation de chiens et de chats dans la recherche et l'expérimentation entraînent des souffrances psychologiques et physiques considérables. Dans les laboratoires et dans les établissements d'élevage qui les alimentent, dans tout le pays et à l'étranger, nos compagnons sont « produits en masse », enfermés dans de petits enclos grillagés et privés des soins et de l'affection auxquels ils ont droit (Chapitre 3).

Les souffrances dans les laboratoires

Dans les laboratoires, des chiens et des chats tout à fait semblables à ceux dont nous faisons nos compagnons et que nous chérissons subissent des blessures et des mutilations. On les maintient immobilisés, on leur implante des électrodes dans la tête, des tuyaux et des fils dans l'organisme, on les prive de sommeil, on les confine dans la solitude, on les infecte avec des virus mortels, on les empoisonne avec des produits chimiques, on les estropie ou on leur abîme le cerveau (Chapitres 4 et 6).

Cette pratique de deux poids et deux mesures est choquante. S'il nous arrivait, à nous, de maltraiter nos animaux domestiques de cette manière, nous nous retrouverions proprement poursuivis en justice, et à juste titre. Cependant, les chercheurs se voient octroyer, au nom de la science, le droit de provoquer dans les laboratoires d'immenses douleurs et d'immenses souffrances que partout ailleurs on désignerait sous le terme de cruauté. Une fois l'expérience terminée, lorsque les chercheurs consignent leurs résultats pour les publier dans des revues scientifiques, les chats et les chiens sont tués. Dans les rapports aseptisés que publient les scientifiques sur leurs expérimentations, il n'est pas fait mention des souffrances subies par les animaux.

La logique qui sous-tend ces expérimentations est que la fin justifie les moyens : on entend souvent affirmer que s'il est possible de faire ainsi progresser la médecine pour les humains, alors il doit être permis de faire souffrir les animaux. Cette attitude est pourtant contraire à toute éthique, sachant que les autres animaux connaissent la douleur et l'angoisse de la même manière que nous. Leur souffrance est souvent vaine, car le fait que les maladies leur soient induites de façon artificielle et les différences qui existent entre les espèces compromettent la valeur pour l'être humain des résultats obtenus en expérimentant sur d'autres espèces animales (Chapitres 5 et 6).

Des progrès considérables ont été réalisés dans le développement et l'utilisation des méthodes de recherche « substitutives », celles qui n'impliquent pas le recours à des animaux, comme les techniques de biologie moléculaire, les méthodes à base de cultures de cellules, l'étude des tissus humains obtenus post-mortem, la recherche clinique ou la modélisation sur ordinateur (Chapitre 6). Malgré ces avancées techniques susceptibles de permettre d'obtenir des résultats plus pertinents et de meilleure qualité, et à notre grande honte, la France pratique davantage d'expérimentations sur les chats que n'importe quel autre pays de l'Union Européenne. Elle se classe troisième par le nombre de chiens utilisés dans ses laboratoires (Chapitre 4). Ces chiffres ne sont pas en baisse, ce qui serait cohérent. Au contraire : en 1999, on utilisait dans la recherche et l'expérimentation davantage de chats et de chiens qu'en 1993.

Nous ne veillons même pas à ce que la fourniture de chiens et de chats aux laboratoires occasionne le moins de souffrance possible. Nos instances dirigeantes autorisent l'utilisation pour la recherche de chats et de chiens qui ne proviennent pas d'élevages spécifiques, elles permettent qu'un grand nombre de ces animaux soient importés de pays dans lesquels les exigences légales en matière de soins sont faibles, et elles permettent aussi que les entreprises qui élèvent et fournissent ces animaux soient peu réglementées (Chapitre 3). Par conséquent, nous ne pouvons pas être sûrs que nos animaux chéris ne finiront pas leurs jours dans un laboratoire, dans la terreur et dans la détresse.

Reconsidérer notre responsabilité

La responsabilité nous incombe à tous de reconsidérer notre relation avec les chats et les chiens et de remettre en question la pratique de deux poids et deux mesures qui est actuellement courante. Comment pouvons-nous accepter que des chiens et des chats, parfois produits en masse sur une échelle industrielle, parfois volés, subissent des voyages traumatisants pour se retrouver dans des laboratoires dans lesquels ils connaîtront la terreur, l'angoisse et peut-être des douleurs sévères ? On laisse souffrir des animaux expérimentés sans leur donner aucun produit analgésique, chaque fois que le recours à l'un de ces produits impliquerait une interférence avec l'expérimentation. Pire encore, il s'agit assez souvent de recherche fondamentale, c'est-à-dire d'une recherche qui ne vise pas à déboucher sur des solutions pratiques aux problèmes des humains, ni des animaux ni de l'environnement, mais qui ne fait qu'accroître le stock de connaissance humaine – ce que certains appellent une recherche motivée par la curiosité.

Mettre fin à la recherche sur les chats et les chiens

Dans le présent rapport, nous expliquons pourquoi One Voice, pour des raisons à la fois scientifiques et éthiques, souhaite voir cesser les expérimentations sur les chats et les chiens. Nous faisons état des sources d'approvisionnement en chiens et en chats et nous expliquons pourquoi ce processus ne peut qu'être inhumain. Nous évoquons la législation censée réglementer ces recherches, les domaines dans lesquelles elle n'est pas appliquée correctement et les raisons pour lesquelles elle ne met pas fin à la souffrance des animaux. Nous exposons les arguments expliquant pourquoi les différences qui existent entre les espèces et le fait que l'on soumette des animaux d'autres espèces à des conditions induites de manière artificielle sont susceptibles de fausser véritablement la recherche médicale. Nous présentons des études de cas concernant des expérimentations récentes sur des chats et des chiens, en expliquant pourquoi les animaux souffrent et pourquoi d'autres méthodes, des méthodes substitutives, seraient préférables.

Tout en faisant campagne pour l'abolition des expérimentations sur les chats et les chiens, One Voice demande aussi au gouvernement, aux organismes qui financent les recherches et aux scientifiques d'exercer un contrôle plus rigoureux sur l'approvisionnement et sur l'utilisation des chiens et des chats, de faire en sorte que leur souffrance soit réduite autant que possible et de développer des méthodes de recherche substitutives et humaines (Conclusion et recommandations).

LES CHATS ET LES CHIENS
LEUR EXISTENCE AVEC LES HUMAINS

C'est sans doute en raison de l'utilité qu'ils représentaient pour nous que certains animaux ont été domestiqués. Ils nous procuraient notre nourriture, notre habillement, des matériaux pour nos habitations, un moyen de transport, une protection et une dératisation. Les animaux qui ont partagé nos habitations ont aussi été gagnants sur plusieurs plans, en obtenant par exemple une nourriture régulière et un abri. Cela fait des milliers d'années que des animaux de compagnie comme le chien et le chat partagent notre habitat.

Les humains et les chiens partagent une très longue histoire. Des études récentes ont montré que les chiens vivaient déjà avec les humains à l'Age de pierre. Selon certaines de ces études, les chiens, et dans une certaine mesure les chats, ont connu une évolution liée à celle des humains : des variations d'une caractéristique génétique chez une espèce engendrant un changement dans le comportement, et souvent une évolution génétique chez l'autre^{1, 2}. Les humains peuvent nouer des liens émotionnels très forts avec les chiens, les chats et bien d'autres animaux, et *vice versa*.

Le chat domestique (*Felis catus*) appartient à la famille des félidés, qui comprend le lion, le tigre, le guépard, le lynx, les panthères et d'autres carnivores agiles. La plupart des animaux de cette famille chassent leur proie, et portent souvent une fourrure de camouflage. Tous les félidés ont des griffes rétractiles acérées et sont capables de courir, de grimper et de bondir sur leur proie.

Des recherches archéologiques effectuées à Chypre ont apporté des preuves que le chat aurait noué des liens étroits avec les humains il y a plus de 8 000 ans. On a en effet retrouvé des os d'êtres humains, de chats et de souris au même endroit – les chats ayant été utilisés pour maîtriser la population des rats et des souris dans les entrepôts à grains. On trouve de meilleures preuves de cette domestication en Egypte, 4 000 ans av. J.-C. Des fouilles ont mis à jour des vestiges de colonies agricoles dans le delta du Nil, et l'on y a trouvé des restes de chats. Il est probable qu'à cette époque, les chats aient déjà été à la fois des animaux utiles et en même temps des compagnons des humains. Le chat que les égyptiens avaient domestiqué était le *Felis silvestris libyca*, une sous-espèce du chat sauvage. C'était un chat de bonne taille avec un pelage tigré d'une couleur orange rougeoyante qui aura peut-être été croisé avec le chat des marais, dont on rencontre encore aujourd'hui les descendants au Moyen-Orient.

Depuis les environs de l'an 1 000 av. J.-C., les égyptiens tenaient le chat en haute estime, et un grand nombre de chats étaient élevés dans les temples et faisaient l'objet d'un culte. On voyait dans les chats des manifestations de Bastet, la déesse à tête de chat que l'on associait à la beauté, à la maternité et à la fécondité. Ce sont les commerçants de l'Antiquité qui auront introduit le chat égyptien dans d'autres contrées, autour de la Méditerranée et progressivement à travers l'Europe et l'Asie. On trouve maintenant des chats partout dans le monde où l'on trouve des gens.

Si les chats sont essentiellement des animaux solitaires qui aiment s'isoler ou retrouver leurs semblables, les chiens sont des animaux sociables et grégaires. On a retrouvé des fossiles de chiens dans des habitations humaines remontant aux temps paléolithiques, et il est possible que leur domestication ait commencé à cette époque. Le chien domestique *Canis familiaris* est essentiellement un descendant du loup (*Canis lupus*) dont il hérite d'un certain nombre des traits d'agressivité que l'on observe chez les populations sauvages. Le chien domestique est apparu dans l'est de l'Asie il y a environ 15 000 ans. C'est ce que laissent penser des études dans lesquelles on a comparé les gènes des loups avec ceux des chiens du monde entier³.

Il est probable que des chiens issus d'au moins cinq lignées domestiques différentes aient accompagné les humains sur la traversée de l'isthme qui reliait la Sibérie à l'Alaska et dans la traversée des Amériques du nord vers le sud il y a environ 12 000 à 14 000 ans, d'après les travaux de Jennifer Leonard et de ses collègues⁴. A ce moment de l'Histoire du monde, ces chiens devaient être

1. K Soproni et al [2001] Comprehension of human communicative signs in pet dogs (*Canis familiaris*), *Journal of Comparative Psychology*, 115, 122-126

2. K Soproni et al [2002] Dogs' (*Canis familiaris*) responsiveness to human pointing gestures, *Journal of Comparative Psychology*, 116, 27-34

3. P Savolainen et al [2002] Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs, *Science*, 298, 1610-1613

4. JA Leonard et al [2002] Ancient DNA evidence for Old World origin of New World dogs, *Science*, 298, 1613-1616

utilisés comme sentinelles, pour le transport et pour rassembler les buffles et les mastodontes pendant les chasses.

Si longue qu'ait pu durer l'association entre les chiens, les chats et les humains, il existe une profonde compréhension, surtout entre les chiens et nous. Brian Hare et ses collègues ont montré que pour trouver la nourriture cachée, les chiens assimilent les trucs des humains mieux que les chimpanzés et les loups élevés par l'homme⁵. Les chiots excellent, à n'importe quel âge, à suivre le regard des humains ou à comprendre qu'il y a de la nourriture en jeu, même s'ils n'ont pas une grande expérience des humains. Bien que les chiens, dans l'histoire de l'évolution, soient éloignés de nous, ils semblent avoir évolué dans un rapport si étroit avec nous que dans certains domaines ils « pensent comme nous ».

Indéniablement, les chiens et les chats partagent avec nous une grande partie de notre histoire et ont participé à la formation de nos structures communautaires et sociales. Ce sont à l'évidence des individus dotés d'une personnalité et d'une histoire qui leur sont propres, mais nous avons bien plus de pouvoir qu'eux, et par conséquent, dans une société qui se prétend humaine et fondée sur la justice, nous avons le devoir particulier de prendre soin d'eux. Nous avons l'obligation morale de veiller à leur intérêt et à leurs besoins, de reconnaître que comme nous, ils ont des droits, possèdent une forme de conscience de soi et peuvent souffrir de diverses manières, souvent difficiles à cerner.

Animaux de compagnie et compassion

Cela fait plusieurs siècles que l'on utilise les chiens et les chats dans la recherche fondamentale et médicale. On les a soumis à des procédures chirurgicales, on les a paralysés, on les a fait souffrir, surtout vers le début du dix-neuvième siècle, à une époque où il n'existait pas de produits anesthésiques ni analgésiques. Les hommes de science qui utilisaient alors ces créatures sensibles affirmaient qu'au contraire des humains, les chats et les chiens ne souffraient pas, que ce n'étaient que des machines, et que la science et la connaissance avaient bien trop d'importance pour que l'on puisse leur imposer des limites au nom de la compassion ou des droits des animaux non humains.

Par ailleurs, au sein de la religion chrétienne, nombreux sont ceux qui continuent encore aujourd'hui à affirmer que les animaux non humains ne possèdent pas ce dont nous avons fait notre étalon-or : l'âme. D'autres cependant considèrent que si cela était vrai, alors la seule vie que puissent connaître les animaux non humains ne leur en serait que plus précieuse. Au sein de la tradition chrétienne, il est possible d'envisager une approche positive de la vie des animaux. On peut par exemple considérer que les animaux ont une valeur pour Dieu, indépendamment de la valeur qu'ils ont pour nous, ou bien que les animaux existent dans le cadre d'une alliance avec Dieu et avec le genre humain et que par conséquent, il existe une relation morale évidente entre eux et nous. On peut rappeler aussi que pour les chrétiens, Jésus Christ a donné un exemple moral par son sacrifice pour l'amour de l'ensemble de la création. D'autres, selon une conception du monde différente de l'approche judéo-chrétienne comme le bouddhisme ou le jaïnisme, éprouvent de la compassion pour tous les êtres qui partagent cette planète avec nous.

Pour pouvoir assurer le strict minimum des obligations et des soins qui nous incombent envers ces animaux qui partagent depuis si longtemps nos maisons et notre existence, il est essentiel que nous ayons une bonne connaissance des besoins et des exigences élémentaires de soins relatives aux chiens et aux chats que l'on utilise dans la recherche.

5. B Hare et al [2002] The domestication of social cognition in dogs, *Science*, 298, 1634-1636

Le chat

Notions élémentaires sur la biologie et l'organisation sociale des chats

Le chat est un animal intelligent et solitaire, capable d'être très sociable. Les chats sauvages sont des animaux nocturnes qui marquent leur territoire avec leur urine et leurs sécrétions endocriniennes. Les mâles règnent sur des superficies très étendues qui recouvrent les petits territoires des femelles, et ils sont polygames⁶.

Les chats communiquent entre eux par la voix, par l'expression faciale, par des changements de posture et par le flair. Ils manifestent de l'affection ou de l'agressivité envers les autres chats ainsi qu'envers les humains, mais s'ils ne sont pas habitués à la présence humaine, ils deviendront nerveux lorsqu'on les approche. Dans un laboratoire, le personnel chargé de prendre soin des chats a donc la possibilité de réduire nettement le stress et l'anxiété de ces animaux, en optant pour une attitude douce et tranquille. Les chats ont la faculté de percevoir très vite l'attitude des humains, et ils réagissent en conséquence. Il n'y a pas de domination hiérarchique chez les chats, et il ne semble pas qu'ils aient la capacité de rechercher la réconciliation après un conflit. Aussi, dans le contexte d'un laboratoire, la formation de relations sociales peut être très stressante pour eux. On ne peut interpréter des signes évidents de stress chez les chats de la même manière qu'on peut le faire chez les chiens.

Les chats ont une perception du monde très différente de la nôtre. Lorsqu'ils chassent à vue la nuit, les chats se servent de leur faculté de distinguer des objets dans des conditions de plus faible luminosité que celles dont les humains ont besoin pour voir. C'est pourquoi, dans les conditions d'hébergement des chats en laboratoire, le niveau de luminosité a une grande importance : compte tenu de leurs facultés visuelles et de leurs réflexes de frayeur, de faibles niveaux de luminosité conviennent. Un éclairage inapproprié peut engendrer chez les chats un stress important⁷. Les chats sont aussi capables de suivre des mouvements rapides et d'augmenter leur perception visuelle grâce à la perception des sons. Ils sont très sensibles aux ultrasons à l'aide desquels leurs proies communiquent. Par ailleurs, ils utilisent leur odorat pour détecter les proies qui leur conviennent. L'odorat leur sert aussi à communiquer, via leur organe nasal, et à repérer les marquages des territoires qu'ils fréquentent.

Les jeunes chats sont agiles, curieux et joueurs, et c'est vraiment un strict minimum que de leur assurer un environnement adapté aux divers aspects de leur comportement. Des femelles adultes pourront être gardées ensemble et s'habitueront les unes aux autres, tandis que les mâles se battront pour les femelles disponibles. Il est donc opportun de séparer les chats mâles qui ne sont pas issus d'une même portée dès l'âge de 4 à 6 mois.

Les chats peuvent s'adapter à diverses densités de population, et dans un environnement naturel, on observe chez eux diverses structures sociales, selon le nombre d'animaux en valeur absolue mais aussi selon la disponibilité de la nourriture⁸. Une colonie de chats sauvages peut compter entre 1 et 2 000 animaux par km carré⁹.

En général, une chatte atteint sa maturité sexuelle vers l'âge de neuf mois. Un mâle atteint sa maturité sexuelle vers huit mois. Bien que certains chats soient déjà féconds vers 6 à 7 mois, il convient, dans un élevage, de tenir compte de l'âge des animaux hébergés.

Une portée comprend en moyenne quatre chatons, et il naît 104 mâles pour 100 femelles¹⁰. Une chatte gravide a besoin d'un endroit tranquille et sombre pour donner naissance à ses chatons,

6. S Wolfensohn & M Lloyd [1995] Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare, Oxford: Oxford University Press

7. S Wolfensohn & M Lloyd [1995] op cit

8. S McCune [1999] The Domestic Cat, in: The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, Volume 1: Terrestrial Vertebrates, Seventh Edition. Oxford: Blackwell Science

9. S McCune [1999] op cit

et il convient aussi de prendre cela en compte dans les élevages, afin d'éviter que les chatons soient stressés et qu'un certain nombre meurent. Il est nécessaire également de maintenir les chatons hors de portée des attaques des mâles.

Considérations générales sur l'élevage des chats

En élevage, il convient de respecter les meilleures règles concernant les soins, pour assurer le bien-être et la satisfaction des besoins comportementaux des animaux. Les installations doivent permettre aux animaux de vivre dans des conditions de sécurité et de confort qui leur soient appropriées, dans un environnement répondant à leurs besoins spécifiques. Il convient de leur permettre d'avoir une activité physique et de leur offrir de quoi stimuler leurs facultés mentales. Il importe d'accorder une attention particulière aux conditions d'hébergement ainsi qu'à l'enrichissement de l'environnement des animaux qui seront utilisés dans la recherche, afin de maximiser leur bien-être. En particulier, il convient de ne pas enfermer ensemble plus de 12 chats, et lorsque les chats ont l'habitude d'être hébergés ensemble, l'isolement d'un chat peut constituer un facteur de stress significatif. Il devrait être absolument évident que du point de vue du bien-être comme du point de vue scientifique, ces animaux ont un besoin spécifique de ne pas rester isolés plus de 24 heures. Pourtant, comme le montrent les études de cas présentées dans ce rapport, on maintient souvent des animaux dans l'isolement pendant des périodes prolongées sans justification appropriée.

Une bonne pratique en la matière suppose aussi un contrôle attentif des colonies de chats, afin d'identifier et d'éliminer les causes de stress et d'anxiété : il convient d'assurer aux animaux un espace socialement adapté, surtout lorsque des femelles allaitent des chatons, afin d'éviter les conflits avec des chats agressifs. Par ailleurs, les chats ont besoin d'un contact suffisant avec les humains pour pouvoir y être habitués lorsqu'ils feront ensuite l'objet de manipulations. Souvent, les articles rendant compte des recherches omettent d'aborder ce genre de question lorsqu'ils traitent du protocole de recherche suivi.

Afin d'optimiser l'environnement et les conditions d'hébergement des chats dans les centres de recherches, il conviendrait de privilégier des structures closes mais partiellement fermées pour que les animaux aient une vue sur ce qui les entoure et qu'ils puissent se tenir à une distance confortable des autres chats avec lesquels ils sont hébergés. Il faut que ces espaces soient en quantité suffisante pour limiter les problèmes de compétition, et qu'il y ait du bois pour que les chats puissent faire des marquages olfactifs et aiguïser leurs griffes.

Les chats étant des animaux en partie sociables, il est évident qu'il est important pour eux, après leur naissance, de se retrouver rapidement en contact avec d'autres chats (par exemple avec les autres chatons de la portée) ainsi qu'avec des humains. Au cours de cette première période (entre deux et huit mois), il est souhaitable que l'on s'occupe des chats tous les jours, pour qu'ils développent un comportement social. Il a été démontré qu'il était important pour la formation de leur comportement social que l'on s'occupe des chats ne serait-ce que durant une brève période, même le premier jour après leur naissance. En effet, les très jeunes chatons sont capables de réagir à des stimuli tactiles et olfactifs qui jouent un rôle d'information dans leur perception du monde¹¹.

Les rapports de recherche décrivant les expérimentations sur des chats et des chiens ne présentent pas suffisamment d'information dans ce domaine, aussi est-il difficile de juger si les critères minimum concernant la manipulation et les soins sont satisfaits.

10. S McCune [1999] op cit

11. S McCune [1999] op cit

Le chien

Notions élémentaires sur la biologie et l'organisation sociale des chiens

Le chien (*Canis familiaris*) est un animal coopératif, curieux, docile (lorsqu'il est bien socialisé) et d'une taille appropriée pour faire l'objet de recherches dans divers domaines. Le chien le plus largement utilisé dans les travaux de recherche est le beagle. Les chiens sont des mammifères très grégaires et très intelligents, qui manifestent tout un ensemble complexe de comportements sociaux¹². Il existe un très grand nombre de variétés de chiens qui diffèrent entre elles par la taille, les besoins et le tempérament. Les canidés sauvages, comme les diverses lignées de loups, sont des animaux sociaux qui chassent en meute. L'ensemble de la meute poursuit la proie choisie et ses membres coopèrent pour la tuer. Il existe dans les meutes des rapports de hiérarchie très marqués, chez les mâles comme chez les femelles, et comme chez tous les canidés sauvages, l'accouplement est monogame.

Chez le loup d'Asie (*Canis lupus pallipes*), espèce généralement considérée comme la plus étroitement apparentée au chien domestique, les membres de la meute se montrent hostiles aux loups qui n'en font pas partie, ils forment donc des groupes familiaux au sein desquels les liens sont solides. Au contraire, le chien domestique actuel se caractérise par une structure tribale bien plus ouverte et diffère d'un certain nombre de ses parents non domestiqués par sa capacité à nouer rapidement des relations sociales solides avec les êtres humains¹³.

Il semble qu'il existe chez les chiots, comme chez les chatons, une période critique, entre 3 et 12 semaines après la naissance, pendant laquelle doit se faire la socialisation au contact des humains pour que se développent ces caractéristiques qui permettent de futurs liens sociaux. Pendant cette période, il importe que les chiots aient un contact régulier avec les gens qui s'en occupent. En effet, vers l'âge de 14 semaines, un chien qui en aura été privé aura un comportement dicté par la peur : il donnera des signes corporels évidents de timidité, d'hyperactivité et d'agressivité. Un tel chien deviendra très perturbé lorsqu'il sera soumis à n'importe quelle manipulation ou procédure, même simple et non invasive. Les chiens qui présentent ce type de comportement manifestent aussi d'autres phénomènes physiologiques spécifiques tels que des rythmes cardiaques et respiratoires différents de la normale¹⁴.

Chez les chiens domestiques gardés en groupe, les rapports sociaux de domination jouent un rôle très important, et les membres du groupe situés aux niveaux inférieurs de la hiérarchie se retrouvent assez vite privés de nourriture, d'eau et de l'attention des personnes chargées de s'occuper du groupe. Les chiens, comme les chats, sont des animaux intelligents qui réagiront positivement à une attitude ferme mais douce. Toutefois, ce qui n'est pas envisageable avec les chats mais qu'il convient de faire avec les chiens est de s'imposer comme membre dominant du groupe. Faut de quoi la personne qui s'occupe de ces chiens se retrouvera confrontée au comportement agressif et dominateur du membre dominant du groupe. Lorsque l'on utilise des chiens pour certains types de procédures expérimentales, il peut être utile de connaître leur position dans la hiérarchie, laquelle conditionne toute une série de facteurs physiologiques tels que le rythme cardiaque au repos et les taux de diverses hormones liées au stress comme les corticostéroïdes.

Les chiens, comme les chats, possèdent un répertoire de manifestations visuelles et vocales riche et varié : réponse à un signal, comportement sexuel, anxiété et nervosité, soumission ou agression. Les chiens utilisent les mêmes signaux pour les humains que pour les autres chiens, et ces manifestations constituent de très bons indicateurs du comportement futur. Les jeunes chiens qui accueillent les humains avec confiance auront tendance, quand ils auront grandi, à accueillir de la même manière les visiteurs qui ne leur sont pas familiers et qui ne se montrent pas agressifs.

12. J Serpell [1995] *The domestic dog; evolution, behaviour and interactions with people*, Cambridge : Cambridge University Press

13. MW Fox (Editor) [1975] *The wild canids*, New York : Van Nostrand Reinhold

14. SL Vanderlip et al [1985] *A socializing program for laboratory raised canines*, *Laboratory Animals*, 14, 27-36

Le sens de l'odorat joue un rôle extrêmement important dans la vie du chien. Les mâles se servent de leur urine pour marquer leur territoire. Les chiots sont capables, dès un âge précoce, de développer un comportement social souvent complexe et compliqué. Contrairement aux chiennes, les chiens mâles ont tendance à manifester une attitude visiblement agressive envers les autres mâles, même s'ils sont de la même portée. Les chiennes, en revanche, se montrent bien plus tolérantes et plus sociables envers les chiennes ainsi qu'envers les chiens mâles. Entre les individus ainsi qu'entre les diverses races, on observe d'importantes différences en termes de comportement et d'autres paramètres psychologiques¹⁵. Ainsi, par exemple, si les chiens européens ont souvent tendance à aboyer, cela ne s'observe pratiquement jamais chez les basenjis.

Tous les chiens, quelle que soit la race à laquelle ils appartiennent, ont besoin d'une activité physique. Le fait de laisser un chien enfermé seul est un puissant facteur de stress, et un chien ne devrait pas être laissé seul plus de quatre heures d'affilée. Pour tous les chiens, un contact tactile est indispensable, surtout pour ceux qui sont isolés pendant ne serait-ce qu'une partie de la journée.

Un grand nombre de laboratoires ont tendance à faire des beagles leurs chiens de prédilection, et ce sont des chiens dont les caractéristiques physiologiques sont bien connues. Les beagles pèsent généralement entre 10 et 12 kg et vivent 10 à 15 ans. Comme on peut s'y attendre, les races plus grandes vivent moins longtemps et présentent des rythmes cardiaques plus élevés.

Considérations générales sur l'élevage des chiens

Aux enclos intra-muros, il conviendrait d'adjoindre des aires dans lesquelles les chiens auraient assez d'espace pour pouvoir se dépenser, et qui seraient garnies d'éléments stimulant leur sens de l'exploration. Hubrecht a montré que les chiens profitent nettement d'être placés dans un environnement peu bruyant avec des surélévations et des aires de repos. Il a précisé aussi qu'un environnement trop limité et une interaction humaine insuffisante entraînaient des stéréotypes comportementales : sauts à répétition, parcours circulaires autour de l'enclos, déambulation le long d'une barrière et parcours par deux, un chien marchant en parallèle avec un autre chien se trouvant de l'autre côté de la barrière¹⁶. Comme chez les chats, les mères accompagnées de leurs petits ont des besoins particuliers parmi lesquels le besoin de pouvoir se réfugier dans un endroit à l'abri d'une possible interférence.

Les chiens ont besoin d'interactions quotidiennes à la fois avec les personnes qui s'occupent d'eux et avec d'autres chiens. Des recherches ont montré que le contact avec les humains pouvait être plus important encore que le contact avec d'autres chiens¹⁷. Les jeux et les jouets profitent nettement aux chiens en termes de bien-être, aussi longtemps qu'un contrôle attentif leur est accordé. Les chiens ayant besoin de mâcher, un élément typique de leur comportement, il importe de leur fournir des objets qu'ils puissent mâchouiller¹⁸. Les jeunes chiots semblent apprécier grandement la socialisation avec les humains, et font un usage immodéré de nombreux joujoux. Les avantages de ce genre d'enrichissement sont évidents chez les animaux adultes. Dans les études de cas impliquant l'utilisation de chiens, aucune information n'est donnée concernant les conditions sociales dans lesquelles vivent les animaux et les soins qui leur sont donnés lorsqu'ils se remettent de l'intervention chirurgicale et de l'anesthésie.

15. JP Scott & JL Fuller [1965] *Genetics and the social behaviour of the dog*, Chicago: University of Chicago Press

16. RC Hubrecht et al [1992] *Correlates of pen size and housing conditions on the behaviour of kennelled dogs*, *Applied Animal Behavioural Science*, 34, 365-383

17. TL Wolfle [1990] *Policy, program and people*, in: *Canine Research Environment*, J A Mench & L Krulisch (Editors), Bethesda, Scientists Center for Animal Welfare

18. J MacArthur Clark [1999] *The Dog*, in: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*, Volume 1: *Terrestrial Vertebrates*, Seventh Edition. Oxford: Blackwell Science

Produits anesthésiques et analgésiques

Les directives courantes pour une détention des animaux dans des conditions convenables prescrivent une prémédication à l'aide d'un sédatif approprié^{19 20}, surtout lorsqu'il s'agit de préparer des chats ou des chiens pour une intervention chirurgicale. Une sédation préalable permet d'éviter que les animaux ne se débattent trop lors de l'administration de l'anesthésique, ce qui peut se produire même avec des animaux très placides. Une sédation préalable signifie aussi une injection moins stressante, ce qui est un avantage puisque cela permet un rétablissement plus en douceur, par suite d'une dose bien moins élevée de l'agent d'induction. Globalement, ces moments sont ainsi bien moins traumatisants pour l'animal. Dans certaines des études de cas dont il est question dans ce rapport, il ne semble pas qu'une telle approche ait été suivie (Chapitre 6).

Il conviendrait qu'une analgésie soit prévue *avant* le moment où la douleur a des chances de survenir^{21 22}. Une technique expérimentale sensée et humaine suppose que l'analgésie soit administrée aux chiens ou aux chats sous sédatif, car ils ne sont alors pas nécessairement capables de donner des signes observables du niveau réel de la souffrance qu'ils endurent. Dans plusieurs des études de cas présentées au Chapitre 6, il n'est pas spécifié si l'analgésie post-opératoire a été administrée immédiatement ou après un certain délai. Il s'agit d'un point particulièrement important lorsque les animaux ont eu à subir une intervention chirurgicale profonde et lorsque leur période de rémission dure parfois jusqu'à un an. Dans de telles conditions, une intervention chirurgicale profonde a de fortes chances d'entraîner des douleurs considérables pendant des périodes très longues.

Chez les chats, une intubation pour faciliter la respiration implique une procédure hautement problématique, en raison du réflexe laryngien très sensible de ces animaux. L'initiation de ce réflexe peut être réduite au moyen d'une pulvérisation de lignocaïne à 2 % associée à l'utilisation d'un tube lubrifié à la lignocaïne, et cela permet de faciliter la respiration des chats profondément anesthésiés. Là encore, dans les études de cas présentées, il n'est pas précisé si cette méthode a été appliquée.

Les chiens et les chats sont extrêmement vulnérables lors de la période post-opératoire, et il est essentiel de leur prodiguer des soins adéquats²³. Dans les articles qui constituent les études de cas présentées, il est bien difficile de trouver l'information qui permettrait de savoir si ces exigences ont été respectées.

L'anesthésie en chirurgie suppose un personnel très bien formé et consciencieux, conscient des divers besoins des animaux que l'on utilise dans les expérimentations. Les personnes concernées doivent être au courant de l'influence que peuvent avoir l'âge, le sexe, la lignée et l'espèce utilisées sur l'efficacité et la réversibilité de l'anesthésie. Certains agents anesthésiques aggraveront une partie des effets négatifs des procédures chirurgicales – ils provoqueront par exemple une hausse de la tension artérielle au niveau du cerveau – et cela peut avoir pour conséquence des douleurs et un affolement imprévus chez les animaux que l'on laisse se réveiller à l'issue de l'anesthésie.

Le développement de procédures d'anesthésie et d'analgésie sûres et efficaces, destinées à assurer le bien-être et la rémission sans douleur de tous les animaux utilisés dans les expérimentations, suppose une évaluation très prudente de tous les types de produit utilisés. A cela doit s'ajouter le recours à des techniques de gestion assurant aux animaux des conditions de vie post-opératoires les plus confortables et les moins stressantes possible. La mise au point de ces procédures et de ces techniques suppose la participation d'experts vétérinaires ainsi que la connaissance des aspects aussi bien expérimentaux que pratiques de chaque procédure²⁴.

19. S McCune [1999] op cit

20. P Flecknell [1995] Anaesthesia of animals in neuroscience, IBRO News, 23, 5-8

21. S McCune [1999] op cit

22. P Flecknell [1995] op cit

23. J MacArthur Clark [1999] op cit

24. P Flecknell [1995] op cit

**LA RÉGLEMENTATION
DES EXPÉRIMENTATIONS SUR
LES CHATS ET LES CHIENS**

Les expérimentations menées sur des animaux dans les pays membres de l'Union Européenne (UE) sont réglementées par la Directive européenne 86/609/CEE²⁵. Cette Directive constitue un cadre légal minimum : les pays membres peuvent exercer un contrôle plus strict sur les expérimentations s'ils le désirent, dans la mesure où ils remplissent leurs obligations vis-à-vis de cette Directive. Cette Directive a été imposée aux Etats membres le 24 novembre 1989.

La Directive 86/609/CEE

Cette Directive régit le champ d'application de l'expérimentation animale, elle définit des mesures pour assurer des normes de base en matière d'hébergement et de soins, elle exige que les animaux soient le moins maltraités possible, elle contient des dispositions relatives aux sources d'approvisionnement en animaux de laboratoire, elle impose la notification à l'avance des expérimentations envisagées, l'éducation et la formation des personnes qui mènent les expérimentations et l'immatriculation des laboratoires qui font des expérimentations.

La douleur, la souffrance et la règle des Trois R

A propos de l'anesthésie et de l'analgésie, la Directive stipule que le recours aux anesthésiques est obligatoire, sauf si leur administration est considérée comme plus traumatisante que l'expérience elle-même, ou si elle présente une incompatibilité avec l'objet de l'expérimentation. Des analgésiques doivent aussi être utilisés afin d'éviter, dans la mesure du possible, la douleur et la souffrance, ou des les limiter au strict minimum, et dans tous les cas de faire en sorte qu'aucun animal ne connaisse de graves souffrances.

Il importe de se rendre compte que certaines douleurs et certaines souffrances sont relativement fréquentes lors des expérimentations sur les animaux, dans la mesure où une grande partie des expérimentations, y compris celles pratiquées sur des chats ou sur des chiens, se font sans anesthésie. De même, on n'utilise pas toujours des analgésiques, notamment lorsque ces produits seraient susceptibles d'interférer avec l'expérience. C'est le cas par exemple pour les tests de toxicité, qui peuvent provoquer de graves souffrances et tuer les animaux. On utilise souvent des chiens pour les tests de toxicité (voir Chapitre 4).

La Directive stipule que les animaux doivent bénéficier d'un logement et d'une liberté de mouvement appropriés à leur santé et à leur bien-être. Toute restriction apportée à la capacité d'un animal utilisé à des fins expérimentales de satisfaire ses besoins physiologiques et éthologiques doit être « limitée au strict minimum » (Article 5). Le fait de confiner les animaux dans l'isolement, ou dans des cages (par opposition aux enclos), même pendant un laps de temps limité, peut être source d'angoisse – surtout s'ils sont habitués à une vie sociale en groupe et à disposer de davantage d'espace. Dans certaines des études de cas présentées ici (Chapitre 6), les animaux étaient confinés dans l'isolement et /ou dans des cages avant ou pendant les expérimentations, sans que le compte-rendu de l'étude n'en mentionne la moindre justification.

La règle des Trois R est contenue dans la Directive (articles 7[2], [3], [4] et 23[1]). Admise partout dans le monde²⁶, cette règle impose aux personnes responsables de la pratique et de la régulation de l'expérimentation animale de Remplacer celle-ci par des méthodes substitutives (des méthodes sans utilisation d'animaux), de Raffiner les protocoles d'expérimentation pour minimiser la souffrance des animaux et de Réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche. Selon l'article 23[1], la Commission, aussi bien que chaque pays membre de l'Union Européenne, a l'obli-

25. Directive du Conseil des Communautés européennes 86/609/CEE du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, Journal officiel des Communautés européennes, L358, 1-29

26. Anon. [2000] Déclaration de Bologne sur les Trois R et documents préparatoires à la Déclaration de Bologne sur les Trois R, adoptés par la Conférence du Tiers-monde sur les méthodes alternatives et sur l'utilisation des animaux dans les sciences de la vie, Bologne, Italie, le 31 août 1999, in: *Developments in Animal and Veterinary Sciences*, 31A, 15-22

gation « ...de favoriser la recherche concernant le développement et la validation des méthodes alternatives permettant d'obtenir le même niveau d'information que celui obtenu dans les expérimentations sur des animaux, mais en utilisant un nombre plus réduit ou en recourant à des procédures moins douloureuses... ».

Les articles suivants de la Directive 86/609 concernent plus particulièrement les chats et les chiens :

- L'article 7, selon lequel il ne sera pas effectué d'expérience s'il existe une possibilité raisonnable et pratique d'avoir recours à une autre méthode scientifiquement acceptable et *n'impliquant pas l'utilisation d'un animal* pour obtenir le résultat recherché.
- L'article 15, selon lequel *les établissements d'élevage et les établissements fournisseurs* doivent être approuvés par l'autorité nationale concernée ou enregistrés auprès d'elle.
- L'article 17, selon lequel ces établissements doivent *tenir à jour un registre* des animaux élevés et /ou fournis.
- L'article 18, selon lequel *chaque chien, chat ou primate non humain doit être pourvu d'une marque d'identification individuelle* avant de porter une marque permanente, et selon lequel les caractéristiques d'identité et d'origine de chaque chien, chat ou primate non humain doivent figurer sur les registres de chaque établissement.
- L'article 19, alinéa 4, selon lequel, dans les laboratoires, seuls les animaux provenant d'établissements d'élevage ou d'établissements fournisseurs peuvent être utilisés, à moins d'une dispense générale ou spéciale obtenue. Des animaux d'élevage doivent être utilisés dans la mesure du possible, et *les chats et chiens errants ne doivent jamais être utilisés* dans les expériences.
- L'article 21 et l'Annexe I, disposant que *les chats et les chiens (et certaines autres espèces) doivent être des animaux d'élevage*, à moins qu'une dispense générale ou spéciale n'ait été obtenue selon des dispositions fixées par l'autorité. (voir Chapitre 3).

La législation et la réglementation nationales

En France, la législation nationale qui transpose la Directive européenne est le Décret no. 87-848 du 19 octobre 1987²⁷, mis en application par trois arrêtés du 19 avril 1988. Ce Décret a par la suite été amendé par le Décret no. 2001-464 du 29 mai 2001 et par une Décision du 20 juin 2001²⁸.

Le Ministère français de l'Agriculture est responsable de la législation appliquée par les Services vétérinaires. Malheureusement, il n'y a pas assez d'inspecteurs vétérinaires pour contrôler le respect des normes optimales en matière de soins et de bien-être des animaux. La Commission nationale pour l'expérimentation animale est un organisme consultatif vis-à-vis du Ministère, qui émet des avis sur les divers aspects de la législation ainsi que sur la formation des personnes chargées de s'occuper des animaux de laboratoire ou de les utiliser.

Un laboratoire désirent mener des expérimentations sur des animaux doit postuler pour l'octroi d'une licence institutionnelle, en détaillant dans le dossier les catégories générales d'expérimentations à réaliser ainsi que le type et le nombre d'animaux qui seront utilisés. Les conditions préalables font l'objet d'un examen, et la licence peut être valable cinq ans. Les scientifiques postulent individuellement pour être habilités à mener des expérimentations sur les animaux. Il doivent pour cela remplir un dossier de candidature, mais leur habilitation se fait généralement sans entretien ni visite des services vétérinaires. Le dossier de candidature doit préciser dans les grandes lignes le contexte des expérimentations proposées, mais sans fournir de détails sur les protocoles d'expérimentation qui seront utilisés par le chercheur. Ce manque d'information limite

27. Décret pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux

28. Arrêté du 20 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments vétérinaires

la possibilité pour les inspecteurs vétérinaires de juger si les chercheurs ont envisagé et mis en œuvre de manière adéquate les principes de Remplacement, de Réduction et de Raffinement.

Des comités d'éthique volontaires ont récemment commencé à apparaître en France. Dans certains pays comme la Suède, des comités d'éthique existent depuis un certain nombre d'années, et en 1999 ces comités ont été mis en place au niveau institutionnel au Royaume-Uni. En France, les comités d'éthique institutionnels devraient être obligatoires. Ces comités devraient comprendre, outre des scientifiques et des vétérinaires, des intervenants extérieurs et des profanes ainsi que des spécialistes en matière d'éthique, des Trois R et du bien-être animal. Il conviendrait que l'un au moins des membres extérieurs à l'institution puisse apporter un point de vue indépendant essentiel. Parmi les obligations incombant à ces comités devraient figurer l'évaluation des candidatures aux licences individuelles, afin d'assurer l'application des Trois R, ainsi que le contrôle des expérimentations sur les animaux dans les établissements concernés, au moment où elles sont effectuées.

Une application incomplète de la Directive de l'UE

Le 24 avril 1998, la Commission Européenne a formellement averti le gouvernement de son intention de sanctionner les manquements de la France en ce qui concerne l'application correcte de six des mesures de la Directive de l'UE.

La Commission reprochait à la France :

- d'avoir négligé d'interdire les expérimentations utilisant des animaux appartenant à des espèces menacées en vertu de la Directive (Article 4) ;
- d'avoir manqué d'instituer les dispositions adéquates pour faire en sorte que le choix des espèces soit fait correctement et qu'en cas de possibilité de choisir une méthode, on choisisse la méthode permettant d'utiliser le moins d'animaux possible, et que l'on choisisse les animaux présentant le degré le moins élevé de sensibilité neurophysiologique en veillant à provoquer le moins de souffrance possible, dans la mesure où l'on peut ainsi obtenir des résultats également satisfaisants (article 7 de la Directive) ;
- d'avoir manqué d'appliquer les mesures permettant, comme le précise la Directive, que l'animal soit mis en liberté à la suite de l'expérience, sous certaines conditions (article 11) ;
- d'avoir manqué d'instituer une réglementation assurant que lorsqu'il est prévu de soumettre un animal à une expérience dans laquelle il subira ou risque de subir «des douleurs intenses susceptibles de se prolonger», cette expérience sera expressément déclarée à l'autorité nationale et justifiée, ou expressément autorisée par elle. (article 12) ;
- d'avoir manqué de mettre en application l'ensemble des exigences selon lesquelles les chiens et les chats (ainsi que les primates non-humains) doivent être pourvus d'une marque d'identification individuelle avant le sevrage ; ou lorsque cela n'est pas possible avant que les animaux soient transférés d'un établissement à un autre, que l'établissement receveur tienne à jour un registre contenant des informations complètes jusqu'à ce que les animaux soient ainsi marqués (Article 18).
- d'avoir manqué de mettre en application les exigences d'éviter tout risque de double emploi dans les expériences sur les animaux en reconnaissant la validité des données résultant d'expériences réalisées dans d'autres pays (Article 22).

L'avocat général Geelhoed a déclaré en février 2002 que les exigences de la Commission étaient maintenues. Il a déclaré que les modifications à l'application de la Directive introduites par le Décret gouvernemental no. 2001-464 et par la Décision du 20 juin 2001 ne s'appliquaient pas à la situation existante en 1999, date à laquelle la Directive aurait dû être intégralement appliquée. L'avocat général a recommandé que la Cour de Justice européenne déclare que la France

avait manqué de satisfaire à ses obligations dans le cadre de la Directive 86/809/CEE et qu'elle condamne la France aux dépens.

De tels manquements sont très graves, et ils sont susceptibles d'avoir eu un impact significatif sur la souffrance des animaux dans les laboratoires ainsi que sur la réglementation de l'approvisionnement de la recherche en chiens et en chats.

**L'APPROVISIONNEMENT
DES LABORATOIRES
EN CHATS ET EN CHIENS**

La Directive européenne 86/609/CEE²⁹, qui est le cadre de référence pour la législation nationale, comprend un certain nombre d'exigences concernant l'approvisionnement en animaux, surtout pour les chats, les chiens et les primates. Dans le cas des chats et des chiens, ces exigences reflètent une grande préoccupation de voir ces animaux domestiques, lorsqu'ils sont utilisés dans les laboratoires, bénéficier au moins de conditions d'élevage correctes et être fournis spécifiquement dans cet objectif. En particulier, des animaux ayant été des animaux de compagnie et ayant connu le confort d'une maison familiale ne devraient pas être exposés aux souffrances qu'implique leur transfert vers les conditions de vie en laboratoire. Tant que les chats et les chiens seront utilisés dans la recherche, c'est là le strict minimum de la protection qu'une société humaine civilisée a l'obligation morale de leur assurer.

Les exigences de la Directive 86/609

La Directive stipule que les établissements d'élevage et les établissements fournisseurs des laboratoires doivent être approuvés par l'autorité ou enregistrés auprès d'elle (article 15). L'article 21 ajoute que les chats et les chiens pouvant être utilisés dans les laboratoires doivent être des animaux d'élevage (c'est-à-dire élevés spécifiquement dans ce but), « ...à moins qu'une dispense générale ou spéciale n'ait été obtenue selon des dispositions fixées par l'autorité [nationale] ».

Même lorsqu'une autorité nationale accorde une dispense de l'obligation de n'utiliser que des chats et des chiens élevés spécifiquement pour les laboratoires, l'article 19 [4] interdit l'utilisation des chiens et des chats errants quelles que soient les circonstances.

Un établissement fournisseur doit normalement se procurer les animaux auprès d'un établissement d'élevage agréé ou auprès d'un autre type d'établissement agréé ou enregistré. Les termes exacts de l'article 15 sont les suivants : «Un établissement fournisseur se procurera des animaux exclusivement auprès d'un établissement d'élevage ou d'autres établissements fournisseurs, à moins que les animaux aient été légalement importés et qu'il ne s'agisse pas d'animaux devenus sauvages ou errants» (les italiques sont ajoutées).

Les chats et les chiens (ainsi que les primates) doivent normalement recevoir une marque individuelle avant leur sevrage, et si cela n'est pas possible, aussitôt que possible après le sevrage. Un document spécifiant l'identité et l'origine de chaque chien, chat ou primate doit être conservé par tout établissement d'élevage, tout établissement fournisseur et tout laboratoire receveur (article 18). Dans les laboratoires, ces documents doivent être vérifiés par des inspecteurs vétérinaires (article 19 [5]).

Les chiens et les chats provenant d'élevages spécifiques

L'objectif évident de cette Directive est qu'en règle générale, les chiens et les chats soient élevés spécifiquement en vue de leur utilisation en laboratoire et qu'ils proviennent d'établissements d'élevage agréés ou enregistrés. Un laboratoire peut élever ses propres animaux dans la mesure où il justifie de l'agrément ou du statut nécessaire. Il peut aussi s'approvisionner à l'extérieur dans la mesure où les animaux proviennent d'un établissement également agréé ou enregistré. L'utilisation par un laboratoire de chats ou de chiens ne provenant pas d'un établissement d'élevage nécessite la permission de l'autorité nationale. Cette permission doit alors être considérée comme une exception à la règle et faire l'objet d'une justification appropriée. Si nécessaire, les chats et les chiens peuvent provenir d'un pays extérieur à l'UE dans la mesure où il ne s'agit pas d'animaux sauvages ni d'animaux errants. L'utilisation d'animaux sauvages ou d'animaux errants est interdite quelles que soient les circonstances.

29. Directive du Conseil des communautés européennes 86/609/CEE du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, Journal officiel des Communautés européennes L358, 1-29

Ainsi la Directive vise-t-elle à faire en sorte que l'approvisionnement des laboratoires en chats et en chiens soit réglementé de manière à exclure la possibilité que des animaux de compagnie, des animaux domestiques volés, des animaux sauvages ou des animaux errants soient utilisés. C'est aussi la raison pour laquelle elle exige que tout chat ou chien soit marqué, et que l'on tienne à jour des registres détaillés pour tout animal.

Malgré ces dispositions, on a vu des pays membres de l'UE, par exemple le Portugal et la Belgique, utiliser dans des expérimentations des chiens et des chats domestiques ou errants. Il n'est pas toujours facile de se rendre compte qu'un chat a été un animal de compagnie, mais en ce qui concerne les chiens, lorsque les laboratoires utilisent divers bâtards, on a des raisons de penser que ces chiens ne proviennent pas d'un élevage, et qu'il s'agit plutôt de chiens volés ou de chiens errants. En effet, pratiquement tous les chiens que l'on élève pour approvisionner les laboratoires sont des beagles. La raison en est que ces chiens ont une taille et un poids adéquats, le poil court, qu'ils sont faciles à manipuler et que des statistiques historiques sont disponibles pour cette race. Il arrive que l'on utilise de plus grands chiens, par exemple des labradors, en chirurgie expérimentale. Si les beagles ne conviennent pas à la recherche sur les conditions vétérinaires liées à la race (comme les maladies des yeux chez les setters irlandais), il s'agit là d'une très petite partie des expérimentations que l'on fait sur les chiens. Cependant, dans ce genre de cas, ce sont des chiens de pure race (et non des bâtards) que l'on utilisera.

Ainsi donc, lorsque les laboratoires utilisent des chiens provenant d'élevages, ce sont la plupart du temps des beagles. Lorsqu'ils utilisent des chiens bâtards, on peut soupçonner que ce soient des chiens errants ou des animaux de compagnie volés – ce que la Directive interdit strictement. Par ailleurs, les résultats de recherches menées sur divers bâtards d'origine incertaine ne sauraient être considérés comme aussi fiables, d'un point de vue scientifique, que des résultats obtenus en utilisant des chiens d'élevage.

Malheureusement, les articles scientifiques publiés par les chercheurs français montrent clairement que l'on continue d'utiliser couramment des chiens bâtards, ce qui indique que de nombreux chercheurs se voient dispensés de respecter les exigences de la Directive 86/609 concernant l'utilisation de chiens d'élevage. Deux des six études de cas sur les chiens présentées dans ce rapport concernaient des bâtards et quatre des beagles (voir Chapitre 6).

Ces dispenses sont la porte ouverte à la possibilité de pratiquer dans les laboratoires des expérimentations sur des animaux de compagnie, sur des chats et des chiens volés ou errants. Aussi longtemps qu'il existera de telles dispenses vis-à-vis des exigences d'utiliser des animaux d'élevage, les gens ne pourront pas être sûrs que leurs animaux bien aimés ne finiront pas leurs jours dans la souffrance, dans un laboratoire.

Certaines de ces questions avaient été traitées dans le rapport de la mission d'information qui a été publié en décembre 2001³⁰. Ce rapport met l'accent sur la nécessité pour la France d'appliquer en totalité les articles de la Directive 86/609. Il y est aussi précisé que la mission d'information a confirmé que des chiens et des chats volés sont toujours fournis en toute illégalité aux laboratoires, pour les expérimentations.

S'il est essentiel que la France se conforme aux dispositions de la Directive, One Voice ne croit pas que le fait que les chiens et les chats utilisés proviennent d'établissements d'élevage signifie qu'il n'y a plus à se préoccuper de leur bien-être. One Voice ne souhaite pas voir apparaître de nouveaux élevages ni de nouveaux établissements fournisseurs. Une telle tendance aurait de fortes chances d'entraîner une surproduction d'animaux, ce qui encouragerait davantage d'expérimentations ou aboutirait à ce que l'on tue des chats et des chiens bien portants en surnombre par rapport à la demande. Tant que les expérimentations sur les chiens et les chats continueront, il y aura de la détresse et de la souffrance – aussi bien du côté des établissements fournisseurs que du côté des laboratoires eux-mêmes.

30. Rapport d'Information de la Commission de la Production et des Echanges sur l'identification des chiens et des chats, leur commercialisation et l'approvisionnement des centres d'expérimentation, 12 décembre 2001

Les importations de chats et de chiens

Que des chats et des chiens soient transportés sur de longues distances, depuis un pays dans lequel les normes en matière de soins et d'hébergement ont des chances de laisser à désirer, n'est pas souhaitable du tout.

Le transport des animaux est une série d'épreuves très stressantes³¹, parmi lesquelles l'arrachement à un environnement familier et le confinement dans des caisses ou des conteneurs petits et parfois insuffisamment aérés. Les animaux peuvent souffrir de chaleurs excessives dans un camion ou du froid dans la soute d'un avion, sans compter la terreur provoquée par les divers bruits et par tout ce qu'ils peuvent voir ou sentir. Les secousses répétées deviennent vite épuisantes. Dans les longs trajets, les arrêts ne se font pas toujours aux moments opportuns pour le repos, la nourriture ou l'abreuvement : dans l'une des études de cas du Chapitre 6, les chiens étaient importés de pays aussi éloignés que les États-Unis.

Il est arrivé que des animaux meurent pendant le transport. Un exemple particulièrement grave s'est produit en 1989, lorsque 79 beagles en provenance de Perrycroft Kennels, en Grande-Bretagne, sont morts asphyxiés dans un camion à bord d'un ferry boat en route pour la Suède. Même si ce nombre de morts au cours d'un trajet était exceptionnel, la plupart des chats et des chiens souffrent pendant le transport. Il est bien connu que le transport provoque une montée des hormones de stress dans le flux sanguin, une perte de poids, une dépression du système immunitaire et un déséquilibre des fluides corporels³².

Lorsque les animaux proviennent de pays qui ne sont membres ni de l'UE ni du Conseil de l'Europe, il se peut qu'ils n'aient même pas eu droit aux niveaux minimum de soins et d'hébergement définis dans la Directive 86/609 de l'UE ou dans la Convention du Conseil de l'Europe ETS 123³³. L'importation de chats et de chiens de telles sources signifie aussi l'inapplicabilité de plusieurs autres des dispositions de la Directive dont il a été précédemment question : dans ces pays, les établissements fournisseurs peuvent très bien ne pas être agréés ni faire l'objet d'inspections, les animaux n'ont peut-être pas été élevés pour la recherche et les registres mentionnant leur origine peuvent très bien ne pas exister. Par ailleurs, lorsque des bâtards proviennent de pays n'appartenant pas à l'UE ni au Conseil de l'Europe, le Ministère peut très difficilement vérifier qu'il ne s'agit pas d'animaux volés ou d'animaux errants.

Les statistiques officielles montrent qu'entre 1993 et 1999, la proportion de chiens provenant des élevages ou des établissements fournisseurs français est restée à peu près constante, entre 60 et 67 %. Cependant, le pourcentage de chats provenant de l'intérieur du pays a fluctué entre 45 et 99 % sur la même période, sans signe visible d'une tendance croissante souhaitable. Le Tableau 3, ci-après, résume ces statistiques.

31. J MacArthur Clark [1999] The Dog, in: The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, Volume 1: Terrestrial Vertebrates, Seventh Edition. Oxford: Blackwell Science

32. JJ Swallow [1999] Transporting Animals, in: The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals, Volume 1: Terrestrial Vertebrates, Seventh Edition. Oxford: Blackwell Science

33. Convention du Conseil de l'Europe (ETS 123) sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, 1986

Tableau 3**Provenance des chats et des chiens utilisés dans les laboratoires, entre 1993 et 1999**

		1	2	3	4	5	6
Année	Espèce	France	Autres pays de l'UE	Pays du Conseil de l'Europe	Autres sources #	Animaux réutilisés	TOTAL
1993	Chats	1 128	0	-	12	-	1 140
	Chiens	3 302	24	-	1 639	-	4 965
1997	Chats	887	831	415	83	*226	1 990
	Chiens	2 564	86	364	1 458	*182	4 290
1999	Chats	1 176	492	0	187	**86	1 855
	Chiens	3 130	541	0	1 532	**266	5 203

- Pas de données sur cette catégorie en 1993.

Pays hors Union Européenne et hors Conseil de l'Europe

* En raison du format des statistiques officielles de 1997, le nombre total de chats et de chiens de la colonne 6 est la somme des colonnes 1 à 4 moins le nombre de la colonne 5.

** En raison du format des statistiques officielles de 1999, le nombre total de chats et de chiens de la colonne 6 est la somme des colonnes 1 à 4.

Il est particulièrement préoccupant de constater qu'un grand nombre de chats et de chiens proviennent véritablement de pays qui ne sont pas membres de l'UE ni du Conseil de l'Europe. Près d'un tiers du total des chiens utilisés en France entre 1993 et 1999 provenait de ces pays, et ces chiens ont été principalement utilisés par des laboratoires du secteur privé et non du secteur public. La proportion de chiens en provenance de ces sources n'a pas diminué au cours de ces six années. La proportion de chats provenant de pays n'appartenant pas à l'UE ni au Conseil de l'Europe est plus faible (entre 1 et 10 %), mais elle a constamment augmenté entre 1993 et 1999. Il est donc évident que le Ministère a fréquemment accordé des dispenses vis-à-vis de l'article 15 de la Directive, selon lequel les chats et les chiens doivent provenir de sources autorisées – ce qui rend alors difficile la conformation aux articles 18, 19[4] et 21.

La souffrance est inévitable

Même si l'on peut minimiser la souffrance des chats et des chiens qui sont gardés dans les établissements d'élevage, dans les établissements fournisseurs et dans les laboratoires, on ne peut pas l'éliminer. Même les procédures d'autorisation et d'inspection ne peuvent pas toujours assurer le respect de normes adéquates. Les établissements qui élèvent et fournissent les animaux dans un but lucratif cherchent à limiter leurs dépenses destinées au bien-être des animaux. Les conditions de vie des chats et des chiens qui vivent dans ces établissements et dans les laboratoires sont bien différentes de celles que connaissent les chats et les chiens de compagnie chez leurs maîtres. Elles sont aussi très éloignées des conditions de satisfaction de leurs besoins physiologiques et comportementaux de base (voir Chapitre 1).

Les chiens et les chats destinés aux laboratoires ne bénéficient pas de soins individuels, et ils doivent souvent supporter des conditions de restriction et d'austérité dans un environnement artificiel. Leurs possibilités d'exercice physique et de relations sociales sont limitées, ils sont soumis à un régime insipide, et les affections et blessures légères qu'ils peuvent avoir peuvent passer inaperçues. Des animaux sont parfois enfermés seuls sans possibilité d'avoir le moindre lien social. Pour les chiens, c'est très stressant, comme le montre leur comportement répétitif et sté-

réotypique : parcours incessants, rotations, sauts. En cas de surproduction temporaire d'animaux, l'établissement tue les jeunes chats ou les jeunes chiens qui sont en surnombre par rapport à la demande. Souvent, on élimine les animaux qui ont des défauts mineurs.

Dans l'une des études de cas présentées dans ce rapport (Chapitre 6), les beagles provenaient de Harlan, en France. Une enquête menée sous une couverture auprès de Harlan (UK) par la British Union for the Abolition of Vivisection (BUAV) a révélé que les normes d'élevage et de soins aux chiens y laissaient grandement à désirer³⁴. La médication de routine n'y était pas toujours assurée, et les infections et les blessures y étaient souvent diagnostiquées avec retard. La tenue des registres n'était pas satisfaisante et les normes d'hygiène étaient douteuses. Parfois, il n'y avait pas assez de personnel pour s'occuper des beagles. Le rapport publié par l'Inspecteur principal du Home Office, à Londres, a confirmé un grand nombre des allégations de la BUAV³⁵. Ainsi donc, même des organismes éleveurs et fournisseurs dûment enregistrés peuvent manquer d'appliquer des normes satisfaisantes.

Tant que l'on utilisera des chiens et des chats dans les laboratoires, les élevages spécifiques constitueront le mode d'approvisionnement le moins cruel. Cependant, il convient de se rendre compte que même dans ces conditions, la fourniture de chats et de chiens aux laboratoires reste inévitablement une source de souffrance et de morts injustifiables d'animaux.

34. BUAV [1999] A report into the breeding and supplying of dogs (and other animals) at Harlan UK Hillcrest. Findings of a BUAV investigation.

35. Report to Ministers by the Animals (Scientific Procedures) Inspectorate concerning 'A report into the breeding and supplying of dogs (and other animals) at Harlan UK Hillcrest – findings of a BUAV investigation', 1999

**NOMBRE ET TYPES
D'EXPÉRIMENTATIONS SUR LES
CHATS ET LES CHIENS**

Le présent chapitre est consacré à l'analyse de l'information provenant des statistiques nationales, sur le nombre de chats et de chiens utilisés dans la recherche. La première section traite de l'information concernant l'année 1999, tandis que la deuxième section traite des tendances observables concernant le nombre d'expérimentations sur les chats et sur les chiens.

D'après les statistiques de l'Union Européenne (UE)³⁶ relatives à 1996 (à 1997 dans le cas de la France), la France utilise davantage de chats dans la recherche que n'importe quel autre pays membre de l'UE. Elle se classe troisième par le nombre de chiens utilisés dans la recherche et les tests, après l'Allemagne et le Royaume-Uni.

Contrairement à nombre de pays membres de l'UE, qui produisent des statistiques annuelles sur l'expérimentation animale, le gouvernement français publie des statistiques à intervalles irréguliers (allant de deux à quatre ans), les statistiques les plus récentes étant celles de l'année 1999. Ces statistiques sont recueillies au moyen d'un questionnaire circulant dans tous les laboratoires. Comme pour toute autre information de ce type, la valeur de ces statistiques dépend du soin et de l'honnêteté des personnes qui remplissent le questionnaire.

Le niveau de détail et la manière dont ces statistiques sont présentée ont évolué au cours des années, et ces statistiques fournissent à présent des informations sur le nombre d'animaux de chaque espèce et sur l'origine de ces animaux, qui font l'objet d'une subdivision en catégories d'expérimentations par domaine : recherche fondamentale en biologie, étude des maladies humaines et animales, tests de toxicité et autres tests d'innocuité des produits pharmaceutiques et autres, production et contrôle de la qualité des produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires, éducation et formation.

Le nombre d'expérimentations sur les animaux réalisées en fonction d'exigences légales (comme les tests d'innocuité des médicaments et autres substances) est précisé, parmi d'autres informations concernant les expérimentations menées par les laboratoires du secteur privé et du secteur public. Font partie des laboratoires du secteur public les laboratoires des universités et les centres de recherche gouvernementaux comme l'INSERM et le CNRS, ainsi que des associations et fondations.

Les Expérimentations sur les chats et sur les chiens en 1999

En 1999, le nombre total d'expérimentations menées sur des animaux était égal à 2 309 597³⁷. Ce chiffre est en baisse de 37 % par rapport à 1990, et cette réduction est principalement imputable au secteur privé.

Au total, 1 855 chats et 5 203 chiens ont été utilisés dans les expérimentations en France. La majorité de ces chats et de ces chiens a été utilisée par le secteur privé, à savoir 1 198 chats (soit 65 %) et 4 319 chiens (soit 83 %).

Le Tableau 4.1 (ci-après) reprend les statistiques du rapport du Ministère de la recherche pour 1999. Ce tableau présente le nombre de chats et le nombre de chiens utilisés dans les expérimentations par objectif général de recherche. On n'a pas utilisé de chats ni de chiens dans le domaine des diagnostics, et l'on n'en a pas tué pour produire des cellules ou des tissus pour les études *in vitro*. Pour l'éducation et la formation, on n'a pas utilisé de chats, cependant on a utilisé 67 chiens, dont 17 dans les laboratoires du secteur public, probablement ceux des universités, et 50 dans les laboratoires du secteur privé. L'utilisation des chiens pour l'éducation ou la formation est moralement inacceptable, surtout si l'on sait qu'il existe dans ce domaine un certain nombre d'alternatives permettant de ne pas utiliser d'animaux.

36. Commission des communautés européennes [1999], deuxième rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen sur les statistiques du nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques dans les pays membres de l'Union Européenne.

37. Ministère de la Recherche: Enquête sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France, Statistiques 1999.

Table 4.1 Nombre de chats et de chiens utilisés dans les expérimentations en 1999, selon l'objectif général

	Espèce	Chats	Chiens
Recherche fondamentale en biologie		151	20
Recherche & développement pour les produits et applications pharmaceutiques, dentaires & vétérinaires		1 191	2 220
Production & contrôle de la qualité des produits et applications pharmaceutiques, dentaires		14	0
Production & contrôle de la qualité des produits et applications vétérinaires		210	410
Tests de toxicité & d'innocuité, produits et applications pharmaceutiques, dentaires & vétérinaires		184	2 486
Diagnostic des maladies		0	0
Éducation & formation		0	67
autres		105	0
TOTAL		1 855	5 203

La recherche fondamentale en biologie

Ce type de recherche comprend en principe les expérimentations qui ne sont réalisées que dans le but d'acquérir une connaissance fondamentale, sans qu'aucune application pratique ne soit envisagée, ainsi que les expérimentations dans lesquelles on utilise les animaux en tant que « modèles » des humains, surtout pour la recherche sur des maladies humaines. 151 chats et 20 chiens ont été utilisés dans ce type de recherche en 1999.

Néanmoins, les statistiques gouvernementales semblent indiquer que l'on n'a pas utilisé de chats ni de chiens dans la recherche purement fondamentale, les chiffres concernant la recherche sur les maladies humaines et animales³⁸ incluant tous les chats et les chiens utilisés dans la recherche fondamentale en biologie ainsi que ceux utilisés dans la recherche et le développement des médicaments, etc. (voir ci-après). Il serait surprenant que l'on n'ait utilisé aucun chat ni aucun chien dans les expérimentations ne visant qu'à l'acquisition d'une connaissance fondamentale sans applications pratiques, surtout si l'on sait que dans cette catégorie, c'est dans le secteur public et non dans le secteur privé que l'on relève le plus grand nombre de chats et de chiens expérimentés, à savoir 143 des 151 chats ainsi que les 20 chiens.

Lorsque des animaux ont été utilisés pour étudier les maladies, on a utilisé plus souvent des chats pour les maladies animales et on a utilisé plus souvent des chiens pour les pathologies humaines, principalement les maladies cardiovasculaires (voir plus loin, Expérimentations pour l'étude des maladies humaines et animales).

La recherche et le développement des produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires

Le plus grand nombre de chats expérimentés (1 191) et le deuxième plus grand nombre de chiens (2 220) concernaient la recherche et le développement des produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires.

Cette catégorie comprend la recherche et le développement de nouveaux médicaments et les tests d'efficacité, mais ne comprend pas les tests de toxicité et d'innocuité (voir plus loin). On utilise souvent les chiens pour l'étude de l'absorption, de la diffusion, du métabolisme et de l'éli-

38. Voir p 23 du rapport du Ministère pour 1999.

mination des nouveaux produits, et ces études sont vraisemblablement incluses dans cette catégorie. Les statistiques gouvernementales montrent qu'aucun des médicaments développés en recourant à l'utilisation des chats ou des chiens ne concernait le traitement du cancer. De manière générale, les « applications » peuvent désigner des dispositifs médicaux ou vétérinaires comme par exemple une nouvelle prothèse de hanche ou de genou, une valve cardiaque ou simplement un nouveau design de cathéter. En ce qui concerne les produits et applications dentaires, il peut s'agir de nouveaux matériaux d'obturation ou d'implants.

Comme on pouvait s'y attendre, dans cette catégorie, c'est le secteur privé – essentiellement les laboratoires pharmaceutiques – qui a mené la plupart des expérimentations, avec 1 955 chiens (soit 88 % des chiens utilisés dans ce type de recherche) et 1 026 chats (soit 86 % des chats utilisés dans ce type de recherche).

La production et le contrôle de la qualité des produits et applications dans les domaines médical, dentaire et vétérinaire

Certains animaux, principalement des rongeurs, sont utilisés pour la production de substances ou de facteurs utilisés en médecine humaine ou en dentisterie, ou bien en médecine vétérinaire. Il peut s'agir de la production d'anticorps thérapeutiques polyclonaux ou monoclonaux ou d'agents infectieux comme les virus, à partir desquels on produit des vaccins. Le contrôle de la qualité désigne généralement les tests de routine des lots de médicaments, comme les vaccins ou les toxines, pour s'assurer de leur pureté ou d'un niveau standard d'efficacité. Certaines législations nationales, dans des pays appartenant ou n'appartenant pas à l'UE, exigent que certains tests de ce type soient effectués sur des animaux.

Dans le Tableau 4.1 (précédent), deux colonnes concernent la production et le contrôle de qualité des produits thérapeutiques. Dans cette catégorie, on n'a utilisé que 14 chats pour les médicaments destinés à l'être humain, mais sur l'ensemble, la deuxième catégorie utilisant le plus de chats (210) était celle de la production et du contrôle de la qualité des produits et applications vétérinaires, vaccins inclus. Les 224 chats ont tous été utilisés pour des tests spécifiés par la législation de l'UE, la pharmacopée européenne comprise.

Le Tableau 5 du rapport du Ministère pour 1999 semble comporter une anomalie : Aux 224 chats dont il vient d'être question, le Tableau ajoute dans sa récapitulation 370 chats utilisés pour des tests requis selon deux dispositions législatives ou davantage. Pourtant, ces 370 chats n'apparaissent pas dans le total de ce Tableau. Ces chats n'apparaissant pas dans le Tableau 2 du Ministère dans les colonnes de la production et du contrôle de qualité, on supposera que le chiffre de 370 du Tableau 5 est une erreur.

Dans les expérimentations pour la production et le contrôle de qualité des produits et applications vétérinaires, et non pas humaines, 410 chiens ont été utilisés, et tout cela était requis par la législation de l'UE.

Tests de toxicité et autres tests d'innocuité pour toutes les substances y compris les produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires.

La majorité des chiens (2 434), mais une part moins importante des chats (184), ont été utilisés dans des expérimentations ayant pour but de tester l'innocuité de produits et d'applications pour la médecine et la dentisterie humaines ainsi que pour la médecine vétérinaire. Il est assez surprenant d'observer que l'on n'a pas utilisé de chiens (ni de chats) pour tester l'innocuité de produits chimiques à usage agricole, domestique ou industriel, d'additifs alimentaires, de produits cosmétiques ou d'articles de toilette. Cinquante-deux chiens ont cependant été utilisés dans d'« autres » tests de toxicité ou d'innocuité, vraisemblablement pas dans le cadre des tests de produits thérapeutiques, non spécifiés dans les statistiques gouvernementales.

Le Tableau 4.2 présente davantage de détails concernant les types de tests de toxicité sur les chiens et les chats. On n'a utilisé aucun chat ni aucun chien pour les tests de toxicité aiguë, les tests d'irritation oculaire, les tests de sensibilité cutanée (réactions allergiques), la carcinogenèse, les tests de propriétés mutagènes et la toxicité reproductive.

Tableau 4.2 Types de tests de toxicité et autres tests d'innocuité menés sur des chats ou sur des chiens pour toutes les substances concernant les produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires en 1999

Espèce	Chats	Chiens
Tests de toxicité aiguë ou subaiguë selon une méthode non létale (fondée sur les signes cliniques)	0	341
Tests d'irritation de la peau	0	95
Tests de toxicité sub-chronique ou chronique	184	1 699
Autres	0	351
TOTAL	184	2 486

La réglementation européenne et internationale exige que les nouveaux médicaments destinés aux humains soient testés sur une espèce de rongeur ainsi que sur d'autres animaux, qui seront en général des chiens ou des primates. Pour les médicaments à usage vétérinaire, la réglementation européenne et la réglementation américaine exigent également des tests sur deux espèces dont un rongeur et un autre animal qui sera en général le chien. En 1999, 96 % des chiens expérimentés pour ce type de tests (soit 2 383 chiens) ont été utilisés pour répondre aux exigences de la législation, qu'il s'agisse de lois ou de règlements nationaux, de l'UE ou autres. Cependant, 103 chiens ont été utilisés pour des tests de toxicité sans que cela ne corresponde à une exigence légale. Le Chapitre 5 aborde plus en détail l'utilisation des chiens dans les tests d'innocuité des médicaments destinés à l'être humain.

Les tests sur les chiens requis par la réglementation internationale comprennent les tests de toxicité à doses répétées (qui durent entre deux semaines et douze mois) et les tests d'innocuité des produits pharmacologiques, dans lesquels on utilise souvent les chiens pour étudier les effets indésirables des nouveaux produits, principalement sur le système cardiovasculaire, sur le système respiratoire et sur le système nerveux central.

Les statistiques montrent (Tableau 4.2, ci-dessus) que l'on a utilisé 341 chiens (mais pas de chats) pour des tests de toxicité aiguë et subaiguë, ainsi que 1 699 chiens et 184 chats pour des tests de toxicité sub-chronique et chronique. Dans les tests de toxicité aiguë, on administre une dose unique à chaque animal, et différents groupes d'animaux reçoivent des doses différentes, de la plus faible à la plus forte. Dans les tests de toxicité subaiguë, on administre aux animaux une dose quotidienne pendant 28 jours. Les tests de toxicité sub-chronique font aussi appel à des doses répétées, sur une période de 90 jours, et les tests de toxicité chronique sur une période plus longue (six ou 12 mois). L'administration des doses peut être faite oralement, ou par injection intraveineuse ou intra-abdominale.

Aux doses les plus élevées, les animaux souffriront de symptômes d'empoisonnement. En fonction du produit ou de la substance testée, l'animal peut présenter les symptômes suivants : salivation, vomissements, diarrhée, saignements du nez ou de l'anus, écoulements lacrymaux, gonflements, tremblements, mouvements saccadés, perte d'appétit, excitation, agressivité, coma ou mort. Tous les animaux sont tués à la fin des tests pour permettre des études post-mortem des organes et des tissus, afin d'identifier les effets toxiques.

Le Tableau 4.2 montre aussi que 95 chiens ont été utilisés pour des tests d'irritation de la peau en 1999, ce qui est inhabituel car pour ces tests on préfère les lapins. On a utilisé 351 chiens pour d'autres tests de toxicité dont le type n'est pas précisé.

Expérimentations pour l'étude des maladies humaines et animales

Cette catégorie d'expérimentation apparaît dans le Tableau 4 du rapport du Ministère pour 1999. Au total, pour cette catégorie de tests, on a utilisé 1 342 chats et 2 240 chiens. Ces chiffres représentent la somme de deux autres catégories d'expérimentation, à savoir la recherche fondamentale en biologie et la recherche-développement concernant les produits et applications pharmaceutiques, dentaires et vétérinaires (voir plus haut).

Le Tableau 4.3 ci-après montre, de manière plus précise, les types d'étude pour lesquels on a utilisé des chats ou des chiens.

En 1999, dans les études sur les maladies cardiovasculaires humaines, on a utilisé 577 chiens (mais pas de chats). On utilise souvent les chiens dans la recherche sur les maladies cardiovasculaires, mais certaines de ces études concernent probablement l'efficacité de nouveaux médicaments pour la médecine humaine ainsi que l'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination de ces produits chez les chiens.

Dans les études sur le système nerveux humain et les troubles mentaux, on a utilisé 19 chats. On n'en sait pas davantage, mais les chats sont très souvent utilisés pour étudier le sommeil, la vision, les attaques cérébrales ou la migraine, et il se peut qu'une partie de ces 19 chats aient fait l'objet d'expérimentations dans l'un de ces domaines (voir chapitres 5 et 6). On a aussi utilisé 24 chiens.

Tableau 4.3 Principales catégories d'expérimentation sur les chats et les chiens pour l'étude des maladies humaines et animales en 1999

Espèce	Chats	Chiens
Maladies cardiovasculaires humaines	0	577
Système nerveux humain & troubles mentaux	19	24
Cancers chez l'homme	0	0
Autres maladies chez l'homme	186	892
Maladies animales	1137	747
TOTAL de ces catégories	1342	2240

On n'a pas utilisé de chats ni de chiens dans la recherche sur le cancer, mais on a utilisé 186 chats et 892 chiens pour des études sur des maladies humaines « autres » non précisées. Il pourrait s'agir d'études sur les troubles de la respiration, sur la peau, les muscles, les articulations, la reproduction ou la digestion. Cette catégorie des « autres » maladies représentant un nombre important d'expérimentations, le gouvernement devrait prévoir, dans les statistiques futures, de détailler ce chiffre.

1 137 chats et 747 chiens ont été utilisés pour étudier les maladies animales et pour découvrir et développer des traitements. Pour l'étude des maladies des animaux et le développement de traitements vétérinaires, on ne devrait pas induire de manière artificielle des pathologie chez des chats ou des chiens. Ces études devraient être menées *in vitro* chaque fois que c'est possible, et *in vivo* uniquement chez des animaux ayant une chance d'en bénéficier à titre individuel, de la même manière que l'on procède avec les patients dans les expérimentations cliniques.

L'évolution observée

La présente analyse est basée sur les statistiques d'expérimentations animales publiées par le gouvernement concernant les années 1990³⁹, 1993⁴⁰, 1997⁴¹ et 1999⁴². Dans ces statistiques, la définition de certaines catégories a été révisée, ce qui fait que des comparaisons directes entre les années 1990 et 1999 ne sont pas toujours possibles.

Sur cette période de dix ans, le nombre total d'expérimentations sur des animaux est passé de 3 645 708 à 2 309 597, soit une diminution globale de 37 %. Entre chaque série de statistiques, la diminution périodique aura été relativement constante : pour 1990/1993, une diminution de 19 % ; pour 1993/1997, une diminution de 11 % ; et pour 1997/1999, une diminution de 11 %. Ces chiffres indiquent une véritable tendance à la baisse du nombre global d'expérimentations sur des animaux.

Sur la même période, le nombre d'expérimentations sur les chats est passé de 2 808 à 1 855, soit une réduction de 34 %. En ce qui concerne les chiens, on observe une réduction de 7 721 à 5 203, soit une baisse de 33 %. Un domaine particulier dans lequel le nombre de chats et de chiens expérimentés a significativement baissé est la recherche sur les maladies humaines et vétérinaires. Néanmoins, ces chiffres simplifiés masquent une variabilité significative entre les différentes séries de statistiques, comme le montre le Tableau 4.4 ci-après.

Tableau 4.4 Évolution du nombre de chats et de chiens expérimentés entre 1990 et 1999

Espèce	1990	1993	1997		1999	1990/1999		
	Nombre	Nombre	% variation '90/93	Nombre	% variation '93/97	Nombre	% variation '97/99	% variation sur 10 ans
Chat	2 808	1 140	- 59%	1 990	+75%	1 855	-7%	-34%
Chiens	7 721	4 965	-36%	4 290	-14%	5 203	+33%	-33%

Cette analyse montre qu'entre 1990 et 1993, le nombre d'expérimentations sur les chats et sur les chiens était en très nette diminution, mais qu'en 1997 le nombre de chiens utilisés n'a baissé que de 14 %, tandis que le nombre de chats expérimentés a connu une augmentation massive de 75 %. La tendance s'est à nouveau inversée entre 1997 et 1999, avec une légère baisse du nombre de chats expérimentés de 7 %, mais une hausse d'un tiers du nombre d'expérimentations sur les chiens. Un examen attentif de ces statistiques permet donc de s'apercevoir qu'en réalité, en 1999, le nombre d'expérimentations menées sur des chats et le nombre d'expérimentations menées sur des chiens étaient plus élevés qu'en 1993.

Les statistiques du gouvernement montrent que si l'on n'a pas su réduire le nombre de chats ni le nombre de chiens utilisés dans la recherche, la responsabilité en incombe aussi bien aux laboratoires du secteur public qu'aux laboratoires du secteur privé. Les chiffres sont visibles dans le Tableau 4.5 (ci-après). Dans le secteur public, le nombre de chats utilisés a connu une hausse considérable de 251 % en 1999 (passant de 187 à 657), tandis que le nombre d'expérimentations sur des chiens augmentait de 86 % (passant de 475 à 884) la même année. Le nombre de chats utili-

39. Ministère de la Recherche et de l'Espace : Enquête sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France, Statistiques 1990.

40. Ministère de l'Education Nationale de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Insertion Professionnelle : Enquête sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France, Statistiques 1993.

41. Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie : Rapport d'Enquête sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France, Statistiques 1997.

42. Ministère de la Recherche : Enquête sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France, Statistiques 1999.

sés dans le secteur privé s'est accru de 158 % (de 700 à 1 803) en 1997, et le nombre de chiens de 13 % (de 3 815 à 4 319) en 1999. Bien que le nombre de chats ait diminué dans les deux secteurs sur l'ensemble de cette période de dix ans, l'utilisation des chiens dans le secteur public, sur cette même période, s'est en réalité accrue de 48 %. Cette progression est contrebalancée par la baisse du nombre de chiens utilisés dans le secteur privé au cours de la même période.

Tableau 4.5 Évolution du nombre de chats et de chiens expérimentés dans le secteur public et dans le secteur privé entre 1990 et 1999

Espèce	Secteur public				Secteur privé				TOTAL
	1990	1993	1997	1999	1990	1993	1997	1999	1999
Chat	849	440	187	657	1959	700	1803	1198	1855
Chiens	597	575	475	884	7124	4390	3815	4319	5203

Ces chiffres sont très préoccupants, car ils n'indiquent pas une tendance régulière à la baisse et ils montrent que les laboratoires n'appliquent pas comme il conviendrait de le faire la règle des Trois R, à savoir :

- Le Remplacement des expérimentations sur les chats et sur les chiens (par exemple par des méthodes substitutives ou par des études sur l'humain dans le respect de l'éthique),
- La Réduction du nombre de chats et de chiens utilisés dans chaque type de recherche, et
- Le Raffinement des protocoles expérimentaux de manière à réduire au minimum la souffrance des chats et des chiens.

On trouvera au Chapitre 6 une critique en détail d'une sélection d'expérimentations réalisées sur des chats et sur des chiens, assortie de propositions de méthodes substitutives pour la poursuite de ces recherches.

**LE PROBLÈME DES DIFFÉRENCES
ENTRE LES ESPÈCES**

Une des grandes faiblesses des expérimentations animales réalisées dans le cadre de la recherche médicale est qu'en raison des différences qui existent entre les espèces, les résultats obtenus sur une espèce animale peuvent être inapplicables à une autre espèce. Ainsi donc, une politique de recherche consistant à utiliser des animaux risque de produire des résultats contradictoires ou trompeurs, dont la signification pour l'être humain reste indéterminée. Les conséquences peuvent être graves : dans le pire des cas, les chercheurs peuvent être induits en erreur sur les causes et les caractéristiques des maladies humaines, et le progrès de la médecine peut s'en trouver retardé d'autant.

Les mammifères ont en commun un certain nombre de caractéristiques, mais il existe aussi entre les diverses espèces des différences fondamentales en termes d'anatomie, de physiologie, de pharmacologie, de biochimie et de génétique, qui peuvent être déterminantes au niveau d'une fonction ou d'un organe. Certaines de ces différences sont connues et peuvent peut-être être prises en compte, mais d'autres, en termes de réactions aux nouveaux médicaments ou en termes de fonction d'une zone du cerveau, restent encore à découvrir, or ces différences font que les résultats observés sur un animal peuvent être gravement trompeurs.

La presse scientifique fait souvent état des différences d'espèce qui existent entre les chats, les chiens, les autres animaux et les humains. Ce chapitre en présente quelques exemples notables.

Les différences entre les espèces et les expérimentations sur les chats

Entre le chat et l'être humain, il existe de nombreuses différences anatomiques et comportementales qui pour être évidentes n'en sont pas moins déterminantes. Le chat est un petit quadrupède, alors que l'être humain est un bipède de grande taille. Cela n'est pas sans rapport avec la manière dont chacune des deux espèces a développé son système nerveux pour contrôler le mouvement de ses membres. Les humains sont omnivores, alors que les chats sont de vrais carnivores qui ont spécialement développé leur sens auditif et leur sens visuel pour la chasse : ce qui est reflété par la structure et l'organisation de leur cerveau. Les chats passent une grande partie de leur temps à dormir, et le reste à faire des rondes, à chasser et à marquer leur territoire.

Derrière et au-delà de ces différences entre les deux espèces, il existe bien davantage encore de caractéristiques subtiles qui distinguent les chats des humains et qui compromettent la valeur des expérimentations sur les chats pour le progrès de la médecine humaine.

Le cerveau et le système nerveux : sommeil, modulation de la douleur, vision, olfaction, innervation des organes et contrôle du mouvement des membres

En France comme ailleurs, l'utilisation des chats est répandue dans la recherche en neurologie – dans le présent rapport, toutes les études de cas dans lesquelles des chats ont été utilisés étaient des expérimentations sur le cerveau et le système nerveux (voir Chapitre 6). Il existe pourtant de nombreuses différences connues, d'une espèce à l'autre, du point de vue de l'organisation, de la structure et de la pharmacologie du système nerveux.

Ainsi, par exemple, dans les noyaux du raphé – qui jouent un rôle dans diverses fonctions cérébrales, notamment dans *le sommeil et le contrôle de la douleur* – la répartition des cellules et des fibres cérébrales utilisatrices de peptides n'est pas la même dans le cerveau des rats, des chats et des humains⁴³.

Chez les souris et les rats, les neurones intervenant dans la *régulation du sommeil*, dans la zone pré-optique, se regroupent dans une région unique du cerveau. Même entre le rat et la souris, la localisation de cette région est légèrement différente, mais chez le chat, les cellules cérébrales de la régulation du sommeil ne sont pas regroupées, elles sont dispersées dans la zone pré-optique⁴⁴. Les études de cas numéro douze et treize, dans lesquelles des chats ont été utilisés, sont les

43. R Covenas et al [2001] *Reviews in Neurology*, 33, 131-137

44. D Wagner et al [2000] *Sleep Research Online*, 3, 35-42

exemples d'une recherche sur le sommeil dont les résultats ne sont pas transposables à l'être humain, en raison des différences entre espèces.

Une autre région du cerveau, appelée la matière grise périaqueducatale, intervient dans la modulation de la douleur et pourrait jouer un rôle important dans la douleur causée par la migraine⁴⁵ (voir plus loin). Cependant, dans cette zone du cerveau, les neurones des humains ont davantage de branches connectées (dendrites) que les neurones des chats, qui possèdent moins de branches dendritiques mais davantage d'épines dendritiques⁴⁶. Ce qui indique qu'entre ces deux espèces, dans cette zone du cerveau, la complexité des circuits est localement différente.

Cela fait plusieurs décennies que l'on utilise des chats dans la recherche sur la vision, malgré les différences majeures de développement et de structure que l'on peut observer entre le système visuel des humains et celui des félins (voir étude de cas numéro onze, Chapitre 6). Si la vision nocturne du chat est si bonne, c'est en raison d'un tapetum lucidum réfléchissant qui n'est pas présent dans l'œil humain. En revanche, le chat ne possède pas de macula ni de fovéa, deux régions de la rétine qui sont de première importance pour la vision chez l'être humain⁴⁷. Dans le discours qu'il a prononcé lors de la réception du prix Nobel récompensant ses recherches sur la vision⁴⁸, le Professeur Torsten Wiesel a déclaré que chez les jeunes animaux, la période critique du développement de la fonction visuelle du cerveau variait selon l'espèce. Chez le chat, cette période critique dure trois à quatre mois, tandis que chez l'enfant humain elle peut durer entre cinq et dix ans. De nombreuses études de privation de la vue ont été réalisées sur des chats ainsi que sur des singes. Chez le chat, la privation de la vue peut provoquer la disparition d'une classe spécifique de cellules cérébrales dans le noyau geniculat latéral du cerveau, mais ce phénomène ne s'observe pas chez les singes privés de la vue⁴⁹.

Le *sens de l'odorat (olfaction)* très développé du chat dépend d'une structure séparée et spécialisée d'artérioles qui alimentent la région olfactive du cerveau. Ces artérioles, du point de vue de leur origine comme de leur trajet, sont tout à fait différentes des vaisseaux sanguins comparables dans le cerveau humain⁵⁰.

Lorsque l'on compare la cartographie des arrivées nerveuses dans le tronc cérébral chez les rats, les primates et les chats, on observe des différences d'organisation bien distinctes entre les espèces⁵¹. Même au niveau microscopique, d'importantes différences ont pu être observées dans l'ultra-structure de la moelle épinière chez les primates, par rapport aux chats et aux rats⁵². Les différences d'espèce interviennent dans la densité de *l'innervation de certains organes et de certaines glandes importantes*, comme le foie ou le pancréas. La densité des fibres nerveuses pancréatiques est bien plus élevée chez le chat que chez le chien ou chez l'homme⁵³. La densité générale de l'innervation varie nettement au niveau des glandes parathyroïdes entre la poule, le rat, le cochon d'Inde, le chat, le chien et le mouton⁵⁴. De même a-t-on observé des différences très nettes entre le chat, le chien et l'homme en ce qui concerne la densité d'innervation du foie⁵⁵.

La coordination des membres est en rapport direct avec le contrôle neural du mouvement. Ses caractéristiques sont spécifiques à chaque espèce, et l'on observe notamment des différences significatives entre les primates et les chats⁵⁶. En ce qui concerne le contrôle qu'exerce le cerveau

45. YE Knight & PJ Goadsby [2001] *Neuroscience*, 106, 793-800

46. M Gioia et al [1998] *Anatomical Record*, 251, 316-325

47. NC Buyukmihci [1990] *Proceedings of the First International Medical Conference: Future Medical Research Without the Use of Animals: Facing the Challenge*, 1990, p57. Publ. CHAI

48. Anon. [1982] *Nature*, 299, 583-591

49. JB Levitt et al [2001] *Journal of Neurophysiology*, 85, 2111-2129

50. E Sztamska & B Goetzen [1997] *Folia Neuropathologica*, 35, 60-68

51. HH Molinari et al [1996] *Journal of Comparative Neurology*, 375, 467-480

52. SM Carlton et al [1996] *Journal of Comparative Neurology*, 371, 589-602

53. C Sternini et al [1992] *Cell & Tissue Research*, 269, 447-458

54. L Luts & F Sundler [1994] *Regulatory Peptides*, 50, 147-158

55. YS Lin et al [1995] *Comparative Biochemistry & Physiology A Physiology*, 110, 289-98

56. LJ Shapiro et al [1997] *American Journal of Physical Anthropology*, 102, 177-186

sur le mouvement des membres antérieurs, les chats ne possèdent pas de connections cortico-motoneuronales directes avec la moelle épinière, contrairement aux primates (humains compris)⁵⁷. On a aussi observé des différences entre les chats et les humains en ce qui concerne la physiologie des nerfs qui contrôlent les mouvements de précision⁵⁸. Malgré ces différences entre les chats et les humains, on continue à utiliser les chats dans les expérimentations pour étudier la régénération nerveuse dans les membres.

Hématologie

Des analyses du sang de diverses espèces animales ont mis en évidence d'importantes différences. La sensibilité de l'accumulation des plaquettes, qui semble être en rapport avec l'athérosclérose, varie dans une large mesure entre différentes espèces animales. Dans une étude de l'accumulation des plaquettes, on a constaté que la sensibilité pouvait être presque 20 fois plus forte chez une espèce que chez une autre, et c'est chez l'homme qu'elle avait la valeur la plus élevée. Les plaquettes les plus résistantes ont été observées notamment chez le chat⁵⁹.

Entre les plaquettes sanguines de six espèces différentes, parmi lesquelles le chat, le chien et l'homme, on a observé d'importantes différences au niveau de l'activité d'une enzyme, GABA-T⁶⁰. Une analyse des facteurs de la coagulation du sang et des paramètres de la fibrinolyse chez 11 espèces, parmi lesquelles le chat et le chien, a mis en évidence des dissimilitudes très nettes entre le système de coagulation de l'être humain et celui d'autres espèces animales⁶¹.

La variation du pH plasmatique, selon que le sang est oxygéné ou désoxygéné (l'effet Haldane) est nettement plus importante chez le chat et chez le chien que chez l'humain⁶². Une étude du plasma sur 11 mammifères différents, parmi lesquels le chat et le chien, a montré que l'amino-oxydase plasmatique (PAO), une enzyme que l'on croyait trouver dans le sérum de tous les mammifères, n'était pas toujours présente. Par ailleurs, la spécificité du substrat de cette enzyme variait selon l'espèce testée⁶³.

Les « modèles » de pathologie : attaques cérébrales, maladie de Parkinson, épilepsie, migraine et SIDA

Dans la recherche médicale, on utilise le chat comme « modèle » pour diverses pathologies. Le plus souvent, le recours à ces « modèles » consiste à leur induire de manière artificielle les symptômes observables chez l'être humain, mais sans chercher à en reproduire les causes. La progression de la maladie peut très bien, elle aussi, être différente chez le « modèle ». Les « modèles » animaux ont donc véritablement de quoi induire en erreur les chercheurs.

Ainsi, par exemple, un peu partout dans le monde, on a utilisé les chats pour la *recherche sur les attaques cérébrales*. Les expériences consistent à intervenir chirurgicalement pour bloquer une des principales artères du cerveau, afin de provoquer dans celui-ci des dégâts similaires à une attaque cérébrale chez l'être humain – mais qui, en même temps, seront nécessairement différents. On sait que les dégâts provoqués par ce blocage artériel expérimental varient selon l'espèce animale utilisée, et même selon la lignée au sein d'une même espèce. Par ailleurs, les réactions à un produit expérimental destiné à traiter les attaques cérébrales, lorsqu'elles sont observées chez des chats, peuvent difficilement permettre de prédire correctement l'effet du produit sur le patient humain. Cela fait plusieurs décennies que l'on utilise des animaux pour la recherche sur les attaques céré-

57. K Nakajima et al [2000] Journal of Neurophysiology, 84, 698-70958.

58. N Kakuda et al [1996] Journal of Physiology, 492, 921-929

59. KC Hayes & A Pronczuk [1996] Comparative Biochemistry & Physiology B Biochemical & Molecular Biology, 113, 349-353

60. FM Sherif et al [1993] Comparative Biochemistry & Physiology C, 104, 345-349

61. HE Karges et al [1994] Arzneimittelforschung, 44, 793-797

62. H Kiwull-Schone et al [1992] Advances in Experimental Medical Biology, 316, 11-20

63. S Ebong & WR Farkas [1993] Comparative Biochemistry & Physiology C, 106, 483-487

brales et que de nombreux produits neuro-protecteurs semblent efficaces chez les animaux – alors qu’aucun de ces produits ne s’est jamais révélé sûr ni efficace chez les humains⁶⁴. Une des principales raisons de cet échec tient aux différences qui existent entre les espèces.

Lorsque l’on injecte à des singes la toxine MPTP, ils développent sur le long terme des troubles de la motricité qui ressemblent (par certains côtés) à ceux de la maladie de Parkinson chez l’homme, et on les utilise alors pour la recherche. Cependant, si l’on injecte la MPTP à des chats, ils recouvrent le contrôle normal de leur motricité au bout de deux ou trois semaines, et contrairement aux singes, même si l’on continue de leur injecter de la MPTP, ils ne développent pas ces troubles parkinsoniens permanents⁶⁵.

On a provoqué artificiellement une pancréatite chez des chats en leur injectant de l’acide le long du conduit pancréatique principal, et on a imité l’hydrocéphalie grâce à des injections de kaolin dans le cerveau. Il est facile d’induire chez le chat des *crises d’épilepsie* en lui administrant de la pénicilline, mais cela n’est pas possible chez le rat⁶⁶. Des chercheurs qui comptent sur des informations obtenues dans des conditions aussi artificielles, qui par ailleurs varient souvent d’une espèce à une autre, risquent fort d’être induits en erreur sur les véritables causes et sur l’étiologie de ces dangereux dérèglements.

Il semble que la *migraine* soit un problème spécifiquement humain. Pourtant, un peu partout dans le monde (et à l’occasion en France), des chercheurs essaient de la reproduire artificiellement chez le chat. On anesthésie les animaux et on stimule électriquement certaines parties de leur cerveau, et généralement on les tue ensuite. On parvient quelquefois à développer des médicaments efficaces à l’aide d’expérimentations sur des chats, mais le « modèle » chat n’apporte aucune lumière sur la cause de la migraine chez les humains, aussi a-t-on très peu avancé en ce qui concerne la recherche des moyens de prévenir la migraine. Par ailleurs, on observe des différences entre les espèces au niveau des cellules cérébrales de la matière grise périaqueducatale, une région du cerveau susceptible de jouer un rôle important dans la douleur que provoque la migraine⁶⁷.

Même lorsque les chats souffrent effectivement de maladies analogues à celles des humains, ces maladies diffèrent souvent par leur cause, par leur progression et par leurs symptômes cliniques. Ainsi, par exemple, les chats que l’on contamine avec le virus d’immunodéficience féline (FIV) développent le SIDA du chat. Cependant, le FIV, par bien des aspects, est structurellement différent du virus de l’humain, le HIV, il est plus étroitement apparenté aux virus similaires observables chez les vaches et les chevaux⁶⁸. Du fait des différences qui existent entre les virus (FIV et HIV) ainsi qu’entre les espèces (chats et humains), les réactions du chat au FIV et aux thérapies expérimentales ont peu de chances de permettre de prédire de manière fiable les réactions de l’être humain. En fait, c’est une étude française qui a montré les différences, entre les humains contaminés par le HIV et les chats contaminés par le FIV, dans le contrôle de la mort programmée des globules blancs (lymphocytes)⁶⁹. Or, ces cellules du sang jouent un rôle très important dans le développement du SIDA.

Les chats peuvent souffrir du même défaut génétique et du même manque de dystrophine engendrant la dystrophie musculaire que les humains. Cependant, alors que les humains qui en sont victimes souffrent d’une perte musculaire, les chats qui en sont atteints ne s’en trouvent pas handicapés pour autant, car leurs muscles se régénèrent⁷⁰. Les symptômes du diabète mellitus sont les mêmes chez le chat que chez l’être humain, mais chez le chat cette pathologie est très rare.

64. J De Keyser et al [1999] Trends in Neurosciences, 22, 535-540

65. DS Rothblat & JS Schneider [1995] Neurodegeneration, 4, 87-92

66. D Hategan et al [1995] Romanian Journal of Neurology & Psychiatry, 33, 103-108

67. M Gioia et al [1998] Anatomical Record, 251, 316-325

68. RA Olmsted et al [1989] Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 86, 8088-8092

69. AL Guiot et al [1997] International Journal of Immunopharmacology, 19, 167-179

70. T Partridge [1991] Neuropathology & Applied Neurobiology, 17, 353-63

Cependant, à l'inverse des humains, on n'a pas encore mis en évidence un facteur génétique du diabète chez les chats, dont le métabolisme énergétique est très particulier⁷¹.

Le développement et les tests des médicaments : maladies paralysantes et analgésie

Bien que l'on utilise abondamment les animaux pour développer et tester des médicaments, les différences qui existent entre une espèce et une autre, du point de vue de la physiologie et du métabolisme, impliquent la possibilité de variations considérables dans la manière dont ces espèces réagiront aux produits. Les animaux utilisés ne peuvent donc pas constituer des modèles fiables dans les domaines de la pharmacologie et de la toxicologie.

Ainsi, par exemple, les tentatives de développer un modèle animal, chien ou chat, pour le *traitement des maladies paralysantes*, n'ont pas abouti. La scopolamine, qui est probablement à ce jour le meilleur des remèdes simples contre les maladies paralysantes chez les humains, n'a pas d'effet sur le chien, et chez le chat on n'a encore rien pu conclure de manière sûre⁷².

Deux des *analgésiques* les plus communément utilisés chez les humains, le paracétamol et l'aspirine, sont toxiques pour le chat⁷³. Les différences de métabolisme du produit ne sont pas neutres pour le bien-être des animaux utilisés dans les procédures expérimentales. Ainsi, par exemple, administrer aux chats une analgésie sans risque est problématique. Chez le chat, les produits anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas bien métabolisés, on ne peut donc les utiliser qu'avec précaution. Quant aux analgésiques à base d'opium, il est nécessaire de ne les administrer qu'avec beaucoup de prudence en évitant le surdosage⁷⁴. Or, dans plusieurs des études de cas présentées dans ce rapport (voir Chapitre 6), les publications des chercheurs ne précisent pas quels ont été les analgésiques administrés aux chats. C'est là une pratique pour le moins discutable, et qui est matière à préoccupation, compte tenu des difficultés que pose l'administration d'une analgésie efficace et non risquée chez cet animal (voir Chapitre 1).

Les différences entre les espèces et les expérimentations sur les chiens

La recherche sur les maladies cardiovasculaires

Les chiens sont souvent utilisés dans la recherche sur les maladies cardiovasculaires, non seulement par les chercheurs et les universitaires qui étudient la structure et le fonctionnement du cœur et des vaisseaux sanguins, mais aussi par les laboratoires pharmaceutiques, lorsqu'ils testent les médicaments pour vérifier qu'ils ne présentent pas de toxicité pour le système cardiovasculaire. Les études de cas numéro un, deux, quatre et cinq présentées dans ce rapport (Chapitre 6) concernent la recherche dans le domaine cardiovasculaire.

Pourtant, un grand nombre d'études décrivent les dissimilarités importantes entre le cœur humain et le cœur du chien, du point de vue des vaisseaux sanguins et de la circulation. Dans une étude anatomique récente, on a comparé la jonction atrio-ventriculaire du cœur chez l'être humain et chez le chien, et l'on a noté d'importantes différences d'anatomie ainsi que des différences structurelles au niveau du système de conduction⁷⁵. L'analyse d'une enzyme jouant un rôle fondamental, le cytochrome C oxydase, a montré que chez le chien, la forme de cette enzyme variait selon qu'elle provenait du cœur ou du foie. Or, on n'a pas observé ce genre de différence en fonction de l'organe dans les tissus humains⁷⁶.

71. K Froslund [1997] *Alternatives To Laboratory Animals*, 25, 183-185

72. BS Cheung et al [1992] *Journal of Clinical Pharmacology*, 32, 163-175

73. S Wolfensohn & M Lloyd [1995] *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*, p228. Publ. Oxford University Press

74. S Wolfensohn & M Lloyd [1995] *op cit*

75. SY Ho et al [1995] *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 6, 26-39

76. D Linder et al [1995] *Comparative Biochemistry & Physiology B Biochemical & Molecular Biology*, 112, 461-469

Des chercheurs ont noté des différences entre l'être humain et le chien concernant l'effet de la gravité sur la circulation du sang dans les poumons en fonction de la position du corps (par exemple, selon que le sujet est couché sur le dos ou sur le ventre). Ils ont attribué ces différences au fait que les chiens étaient des quadrupèdes alors que les humains se tiennent debout⁷⁷. Pourtant, on a souvent utilisé des chiens comme « modèles » des humains dans ce type de recherche. On observe aussi des différences entre les espèces au niveau de la micro circulation vers la trachée et vers les bronches, et ces différences peuvent être déterminantes pour la recherche sur l'asthme : le réseau capillaire sub-épithélial est dense chez des espèces comme le mouton ou le chien, mais il est relativement clairsemé chez le lapin et chez l'humain⁷⁸.

Il existe aussi des différences considérables et lourdes d'implications en ce qui concerne l'activité des vaisseaux sanguins (voir étude de cas numéro deux, Chapitre 6). Ainsi par exemple, chez l'homme, la bradykinine dilate les artères basilaires du cerveau, alors que chez le chien elle les contracte⁷⁹. Les contractions provoquées par l'hypoxie (manque d'oxygène) dans l'artère coronaire humaine *in vitro* sont indépendantes de l'endothélium (la paroi interne des vaisseaux), et elles peuvent être supprimées par un médicament, l'indométacine. Cependant, chez le chien, les contractions de l'artère coronaire s'amoinissent si l'on enlève l'endothélium, et l'indométacine n'a pas d'effet sur elles⁸⁰.

Les taux de concentration de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) dans les parois des artères coronaires sont très variables selon les espèces. L'artère coronaire humaine contient en moyenne 6 440 unités de SOD extracellulaire par gramme, tandis que chez le chien ce chiffre n'est que de 160 unités par gramme⁸¹. On peut donc penser qu'entre l'humain et le chien, la prédisposition aux dégâts provoqués par les radicaux superoxydes sera très différente.

On a la preuve manifeste que la tension artérielle élevée que l'on observe chez les humains obèses est liée à la résistance à l'insuline et à un taux excessif d'insuline dans le sang (hyperinsulinémie). Cependant, les expérimentations réalisées sur des chiens n'ont pas permis de montrer que l'hyperinsulinémie faisait monter la tension artérielle. En fait, chez les chiens, l'hyperinsulinémie a même induit une baisse de la tension artérielle, alors que chez des rats, au contraire, elle induisait une hausse. Les auteurs reconnaissent que les implications de leurs travaux pour la santé humaine ne sont pas évidentes⁸².

Par ailleurs, il n'est pas possible de transposer à l'être humain de manière fiable les résultats des examens de l'influx micro vasculaire de la rate, puisque la morphologie et la fonction de celle-ci diffèrent grandement d'une espèce à l'autre⁸³. D'autre part, les données dont on dispose concernant le rôle protecteur des kinines – des substances chimiques naturelles présentes dans le sang – pour le cœur prêtent à controverse : cela peut s'expliquer par les différences frappantes que l'on observe au niveau du métabolisme des kinines dans le sérum entre le chien, le rat, le lapin et l'être humain⁸⁴.

On utilise communément le chien pour les tests des nouveaux produits lorsqu'il s'agit d'écarter ceux qui sont toxiques pour le système cardiovasculaire. Une des raisons pour lesquelles on utilise des chiens est qu'ils sont particulièrement sensibles à la toxicité cardiaque, mais on peut aussi en déduire que des médicaments qui n'ont pas été commercialisés en raison de problèmes constatés avec les chiens auraient pu véritablement être des remèdes sans danger pour les humains. Dans un rapport analysant la validité des tests cardiovasculaires effectués sur les chiens pour le développement des médicaments, il apparaît que les études réalisées sur des chiens n'ont pas apporté d'information intéressante pour le cas des humains, en dehors de l'information dont on pouvait disposer grâce à d'autres tests⁸⁵.

77. RD Ross et al [1997] *Clinical Science*, 92, 81-85

78. J Widdicombe [1996] *Microcirculation*, 3, 129-141

79. K Schror & R Verheggen [1988] *Trends in Pharmacological Sciences*, 9, 71-74

80. N Toda et al [1992] *American Journal of Physiology*, 262, 678-683

81. P Stralin et al [1995] *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 15, 2032-2036

82. MW Brands & JE Hall [1992] *Journal of the American Society of Nephrology*, 3, 1064-1077

83. P Groscurth [1985] *The Lancet*, 2, 562

84. A Decarie et al [1996] *American Journal of Physiology*, 271, 1340-1347

85. CL Broadhead, M Jennings & RD Combes [1999] A critical evaluation of the use of dogs in the regulatory toxicity testing of pharmaceuticals. Publ. FRAME & RSPCA, England

Métabolisme des médicaments et toxicité

Dans les recherches sur les médicaments, on utilise souvent des chiens, surtout pour les tests de l'absorption, de la diffusion, du métabolisme et de l'évacuation (ADME). On les utilise également en tant qu'espèce autre que les rongeurs dans les tests de toxicité à dose répétée. Pourtant, on dispose de nombreuses informations concernant les importantes dissimilitudes en matière d'ADME et de toxicité entre l'être humain et le chien.

Ainsi, par exemple, la demi-vie plasmatique d'un médicament (la mesure du temps pendant lequel il reste présent dans le flux sanguin) est extrêmement importante pour le calcul des doses sans risque et pour l'interprétation du résultat des tests de toxicité. Le Tableau 5, ci-après, montre que ce paramètre peut diverger grandement – parfois dans un rapport de un à quinze – entre les chiens et les humains⁸⁶.

Tableau 5 Demi-vie plasmatique de plusieurs médicaments chez les humains et chez les chiens

DEMI-VIES PLASMATIQUES (EN HEURES) CHEZ LES HUMAINS ET LES CHIENS		
Médicament	Humains	Chiens
Antipyrine	12	1,7
Digitoxine	216	14
Digoxine	44	27
Hexobarbitol	6	4,3
Meperidine	5,5	0,9
Phénylbutazone	72	6
Tromexan	6	21

Les différences au niveau de la fixation du sérum, entre deux espèces, peuvent affecter considérablement le potentiel thérapeutique de certains produits. La camptothécine, un nouveau médicament anticancéreux, s'est révélée supérieurement efficace dans des tests sur des animaux, mais elle n'a qu'un effet très relatif contre le cancer chez l'être humain. Dans les études sur le sérum provenant d'un certain nombre d'espèces y compris le chien, on a trouvé que le produit se fixait de manière particulière dans le sérum humain, dans lequel il se trouvait changé en une forme biologiquement inactive : ce qui le rendait bien moins efficace en tant qu'agent anticancéreux chez l'être humain⁸⁷. Une substance chimique marquée par traceur radioactif, qui semblait convenir dans les expérimentations animales pour l'utilisation de l'imagerie PET, a posé problème lorsque l'on a voulu l'utiliser chez l'homme. Le problème provenait des importantes différences entre le chien et l'humain au niveau de la fixation de cette substance dans le sérum⁸⁸.

Dans le développement de nouvelles thérapies, on se trouve constamment confronté à des variations des résultats des tests d'absorption, de diffusion, de métabolisme et d'élimination d'une espèce à une autre. Ainsi, dans une étude concernant l'action de la glutathione-S-transférase, une importante enzyme de détoxification, sur les globules rouges de huit espèces différentes y compris le chien, on a observé des différences significatives⁸⁹. Dans une autre étude portant sur les enzymes qui métabolisent les produits dans l'intestin du chien, du singe et de l'homme, réalisée par les laboratoires Merck Research, on a constaté plusieurs différences spécifiques aux espèces⁹⁰. Ainsi, par exemple, les taux de trois enzymes catalytiques diffèrent significativement entre le

86. R Levine [1978] Pharmacology: Drug Actions and Reactions. Publ. Little, Brown

87. Z Mi & TG Burke [1994] Biochemistry, 33, 12540-12545

88. CJ Mathias et al [1995] Journal of Nuclear Medicine, 38, 1451-1455

89. JK Vodela & RR Dalvi [1997] Veterinary & Human Toxicology, 30, 9-11

90. T Prueksaritanont et al [1996] Drug Metabolism & Disposition, 24, 634-642

chien et l'homme, et l'on a trouvé de la N-acétyltransférase dans les intestins de l'être humain mais pas dans ceux du chien.

Le principal médicament que l'on connaît pour traiter le SIDA, l'AZT, est métabolisé bien plus lentement dans les cellules hépatiques du rat et du chien que dans celles des singes et de l'être humain⁹¹. On observe des différences significatives entre le rat, le chien et le singe en ce qui concerne les taux de clairance du flux sanguin et la bio-disponibilité d'un éventuel produit anti-SIDA appelé indinavir⁹². Par ailleurs, il existe de nettes différences entre les sexes au niveau de la clairance de l'indinavir chez le rat et chez le chien, mais pas chez les singes. Ces résultats contradictoires que l'on obtient sur des espèces animales différentes rendent difficile la prédiction de l'effet d'un produit chez l'être humain⁹³ (voir étude de cas numéro quatre, Chapitre 6).

Les processus d'absorption, de diffusion, de métabolisme et d'élimination varient considérablement d'une espèce à une autre, aussi l'étude de l'effet d'un produit sur des animaux ne permet-elle pas toujours d'en prédire les effets secondaires. Ainsi, par exemple, un programme exhaustif d'expérimentations sur des souris, des rats, des hamsters, des cochons d'Inde, des lapins, des chiens et des singes rhésus, réalisé préalablement à des tests chez l'humain et concernant un médicament pour le cœur, l'amrinone, n'a pas permis d'en prédire les effets sur le sang (thrombocytopénie) que l'on a observés par la suite chez pas moins de 20 % des patients ayant reçu un traitement à long terme⁹⁴.

Les nausées et vomissements constituent la raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement chez les patients prenant de la tamoxifène, un médicament anticancéreux. Pourtant, chez le chien, on n'a pas constaté de vomissements, même avec de fortes doses⁹⁵. On avait synthétisé la mitoxantrone dans l'espoir de produire un médicament anti-tumeur qui serait moins toxique pour le cœur. Les tests sur les chiens beagles n'ont pas montré de dégâts au niveau du cœur, et cependant, chez les patients humains, ce médicament s'est révélé toxique pour le cœur⁹⁶.

Des médicaments susceptibles d'avoir de dangereux effets secondaires continuent d'être commercialisés, malgré les tests effectués sur les animaux. Au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, en France et en Allemagne, depuis la tragédie de la thalidomide, de sinistre mémoire, plus de 120 médicaments ont été retirés du marché pour cause d'effets secondaires chez l'être humain⁹⁷. Les effets pervers des traitements médicamenteux sont une cause de plus en plus fréquente de pathologies chez les patients.

En 2000 a été publié un rapport comprenant des statistiques sur 150 médicaments expérimentaux produits par douze laboratoires pharmaceutiques⁹⁸. Dans ce rapport, le plus volumineux jamais publié dans son genre, les résultats de tests de toxicité sur des animaux ont été comparés à la toxicité observée chez les humains lors d'expérimentations cliniques. Les tests sur des animaux autres que les rongeurs, effectués principalement sur des chiens, ne prédisaient en moyenne que 63 % des effets toxiques qui ont été observés par la suite dans les tests cliniques sur les patients humains. Ce chiffre, dont la faible valeur peut surprendre, montre que des tests de toxicité réalisés sur des chiens permettent relativement mal de prédire l'innocuité des médicaments pour les humains.

Dans un autre rapport, on a passé en revue des résultats de tests sur les chiens qui avaient été publiés, concernant les effets pervers de nouveaux médicaments⁹⁹. Dans 30 des 60 études, on avait

91. F Nicolas et al [1995] *Drug Metabolism & Disposition*, 23, 308-313

92. JH Lin et al [1996] *Drug Metabolism & Disposition*, 24, 1111-1120

93. JH Lin et al [1996] *Drug Metabolism & Disposition*, 24, 1298-1306

94. CT Eason et al [1987] *Human Toxicology*, 6, 436

95. MJ Tucker et al [1984] In: *Safety Testing of New Drugs - Laboratory Predictions and Clinical Performance*, p 157-8. Ed. Lawrence, McLean & Wetherall. Publ. Academic Press

96. R Stuart-Harris et al [1984] *The Lancet*, 28 July, 219-220

97. C Spriet-Pourra & M Auriche [1994] *SCRIP Report: Drug Withdrawal from Sale*.

98. H Olson et al [2000] *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 32, 56-67

99. CL Broadhead, M Jennings & RD Combes [1999] *A critical evaluation of the use of dogs in the regulatory toxicity testing of pharmaceuticals*. Publ. FRAME & RSPCA, England

noté un degré significatif de toxicité chez les chiens, mais aussi chez les rats. Dans les 30 autres études, les effets pervers n'avaient été observés que chez les chiens (et non chez les rats). Pour 25 de ces 30 études, on avait conclu soit que les effets observés chez le chien ne se produiraient pas chez l'être humain (en raison de différences connues entre les deux espèces), soit que l'on aurait pu anticiper ces effets sans procéder à des tests sur des chiens (en raison de l'action pharmacologique du médicament), soit que ces effets ne concernaient pas l'être humain pour d'autres raisons, comme le fait de ne constater une toxicité qu'à des doses très fortes. Les auteurs ont conclu que dans 92 % des cas qu'ils avaient étudiés, l'utilisation des chiens pour les tests de toxicité n'apportait pas une information nouvelle exploitable.

Les « modèles » de pathologies : maladies des articulations, fonction gastro-intestinale et retinitis pigmentosa

On a utilisé des chiens un peu partout dans le monde comme « modèles » des maladies des articulations chez les humains, notamment de l'arthrite et des problèmes de cartilage qui lui sont liés, ainsi que dans l'étude de la chirurgie du remplacement de la hanche par une prothèse. Pour simuler l'arthrite, un état qui se développe progressivement chez les personnes âgées, on détériore le ligament croisé de l'articulation de la patte chez des chiens, parfois à coups de couteau. On provoque ainsi une instabilité de l'articulation, et on considère que les modifications du cartilage que cela entraîne représentent de manière adéquate l'état du patient. Cependant, on s'est rendu compte ces dernières années que les modèles animaux de l'arthrite, notamment les chiens, n'étaient pas fiables pour l'identification des nouveaux traitements destinés aux humains¹⁰⁰. La validité de ces modèles animaux a été remise en cause même à propos du développement de nouveaux analgésiques pour l'arthrite¹⁰¹.

Entre les espèces, on peut observer également des différences au niveau des propriétés biomécaniques du cartilage, notamment du ménisque du genou, qui affectent la capacité de résistance à la charge des articulations. C'est pourquoi certains scientifiques recommandent la prudence lorsqu'il s'agit d'extrapoler les résultats des « modèles » animaux aux humains¹⁰².

On utilise souvent le chien comme « modèle » pour l'étude de l'adaptation du squelette après une opération de *remplacement de la hanche par une prothèse*. Pourtant, comparés aux humains, les chiens présentent d'importantes différences dans la géométrie du fémur (l'os de la cuisse). Ce qui peut expliquer pourquoi les résultats des expérimentations sur les chiens indiquent une perte osseuse plus importante que celle que l'on observe réellement chez les patients qui se sont fait poser une prothèse¹⁰³. Par ailleurs, on teste souvent sur des chiens l'efficacité et l'innocuité de matériels et d'accessoires utilisés dans les opérations de la hanche. Il n'est pas possible d'extrapoler en confiance les résultats du chien à l'être humain, en raison des différences entre les deux espèces en ce qui concerne la forme des os et les angles, des facteurs qui compliquent la compréhension du transfert de la pression à travers la hanche^{104, 105}.

Dans la recherche sur la *fonction gastro-intestinale* chez l'homme, on utilise parfois des chiens (par exemple dans l'étude de cas numéro trois, Chapitre 6). Cependant, là encore, les variations d'une espèce à une autre peuvent compliquer l'interprétation des expérimentations animales. Ainsi, par exemple, la localisation et la densité des récepteurs des hormones peptides dans la partie supérieure de l'appareil gastro-intestinal varient selon qu'il s'agit de l'être humain, du chien ou du rat¹⁰⁶. Dans une comparaison entre plusieurs espèces, entre autres l'être humain et le chien, on a observé des différences au niveau de la répartition gastro-intestinale de l'IAPP, une pro-

100. WB van den Berg [2001] Current Opinion in Rheumatology, 13, 452-456

101. KD Brandt [2002] Biorheology, 39, 221-235

102. MD Joshi et al [1995] Journal of Biomedical Materials Research, 29, 823-828

103. DR Sumner et al [1990] Journal of Orthopedic Research, 8, 671-677

104. RD Bloebaum et al [1993] Journal of Biomedical Materials Research, 27, 1149-1159

105. TY Kuo et al [1998] Journal of Biomedical Materials Research, 40, 475-489

106. JC Reubi et al [1997] Gastroenterology, 112, 1197-1205

téine naturelle présente dans l'intestin et dans le pancréas¹⁰⁷. L'IAPP affecte le métabolisme ainsi que les contractions intestinales.

La *retinitis pigmentosa* est une pathologie humaine héréditaire qui peut, à la longue, rendre aveugle. Un état similaire peut se produire naturellement chez le chien comme chez la souris, mais même dans ce cas, les résultats des expérimentations menées sur différentes espèces peuvent présenter des contradictions. Ainsi, par exemple, des souris présentant les mêmes mutations génétiques que des patients humains, traitées avec un médicament appelé diltiazem, ont présenté une dégénération rétinienne réduite. Les scientifiques ont alors prédit que ce médicament pourrait être utile pour les patients humains¹⁰⁸. Cependant, lorsque l'on a essayé le diltiazem sur des chiens atteints de *retinitis pigmentosa*, ce médicament n'a eu absolument aucun effet bénéfique¹⁰⁹.

Une meilleure façon de faire des recherches

Du point de vue de n'importe quelle fonction de l'organisme, certaines différences entre les espèces crèvent les yeux, tandis que d'autres se réduisent à de très subtiles variations biochimiques. Cependant, l'implication est toujours la même : ces différences rendent très difficile l'application fiable à une espèce des résultats observés sur une autre.

C'est vrai en particulier de la recherche biomédicale menée sur les chats et sur les chiens. La communauté scientifique a tendance à exagérer la validité de ces expérimentations, alors qu'une étude approfondie de la littérature dans ce domaine fait apparaître une réalité bien différente.

En termes d'évolution, le chat et le chien ne sont pas des parents proches de l'être humain. Cela signifie qu'ils nous sont dissemblables à de nombreux égards, depuis la structure et le fonctionnement de leur cerveau jusqu'à leurs réactions aux médicaments et autres substances chimiques.

Le problème de la variabilité des espèces dans la recherche pourrait être surmonté si l'on appliquait plutôt des méthodes humaines choisies pour leur pertinence par rapport à l'être humain, comme les études cliniques et les études sur des humains volontaires, la recherche épidémiologique, la culture de cellules et de tissus humains, la biologie sub-cellulaire et moléculaire ou l'étude post-mortem sur les cadavres. De telles approches profiteraient à la population aussi bien qu'aux animaux.

107. H Mulder et al [1997] *Peptides*, 18, 771-783

108. M Frasson et al [1999] *Nature Medicine*, 5, 1183-1187

109. SE Pearce-Kelling et al [2001] *Molecular Vision*, 7, 42-47

**UNE SÉLECTION D'ÉTUDES DE CAS :
APERÇUS ET ANALYSES**

Les 13 études de cas qui suivent ne constituent qu'une petite sélection d'articles scientifiques exposant en détail des expériences menées en France sur des chiens et sur des chats entre 1999 et 2002. On peut remarquer qu'un certain nombre d'articles omettent de fournir les détails que l'on pourrait attendre concernant la manipulation et l'hébergement des animaux, leurs sources d'approvisionnement, et qu'il n'est pas précisé si des analgésiques ont été administrés aux animaux à l'issue de la période post-opératoire immédiate, et si oui lesquels. Dans certains comptes-rendus, on a même omis de mentionner le nombre d'animaux utilisés dans les expérimentations.

Études de cas sur des chiens

Les chiens, généralement des beagles, qui sont des chiens relativement petits et d'une nature agréable, et par conséquent faciles à manipuler, sont l'espèce de prédilection pour divers thèmes de recherche. Toutefois, on utilise aussi des bâtards ainsi que des lévriers. Lorsque l'on examine la littérature scientifique, on a parfois du mal à savoir d'où viennent les chiens bâtards. On utilise les chiens dans divers travaux de recherche appliquée et de recherche fondamentale, entre autres dans l'étude de la circulation sanguine et de la fonction cardiaque, du système nerveux, des reins et du système digestif ainsi que de la manière dont agissent les médicaments.

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO UN – Facteurs ayant un effet sur les vaisseaux sanguins coronariens sur un «modèle» chien de défaillance cardiaque

Lieu : INSERM, U400, Créteil

Financement : INSERM

Objet de la recherche

Utiliser les chiens comme « modèle » de défaillance cardiaque pour caractériser le rôle de substances locales comme le calcium et de transmetteurs comme l'oxyde nitrique (NO), susceptibles d'avoir une influence sur la variation de volume des vaisseaux sanguins dans le cœur. L'intérêt de l'étude d'un point de vue médical ne fait l'objet d'aucune justification précise.

Les expérimentations

Les artères ont la propriété de pouvoir augmenter ou diminuer de diamètre pour répondre au besoin aussi bien local que distant d'un apport sanguin ou d'un flux sanguin accru. Il est devenu évident que les substances chimiques présentes localement jouent un rôle significatif dans cette possibilité de dilatation ou de contraction. Il existe d'autres facteurs, d'ordre nerveux ou hormonal, qui interviennent aussi dans ces phénomènes, mais ce qui intéressait ici les auteurs, c'étaient les facteurs locaux, et plus particulièrement l'oxyde nitrique (NO), impliqué dans la dilatation artérielle (vasodilatation) sur un «modèle» animal de défaillance cardiaque. L'hypertension et l'angine de poitrine entraînent une fermeture du diamètre des vaisseaux sanguins, plus particulièrement de ceux qui alimentent le cœur (les vaisseaux coronariens). On a tenté, au moyen de divers traitements par médicaments, d'inverser cet effet, soit en inhibant la constriction soit en créant localement une dilatation, en agissant sur les muscles au niveau des parois des artères coronaires.

Il existe une classe de médicaments qui accroissent le flux sanguin vers le cœur en bloquant l'acheminement du calcium dans les parois musculaires artérielles, et les auteurs ont eu recours à une nouvelle génération de ces inhibiteurs de l'acheminement du calcium – l'amlodipine – pour étudier le rôle d'un transmetteur local, l'oxyde nitrique gazeux, dans la paroi vasculaire. Par ailleurs, les chercheurs ont voulu voir si la défaillance cardiaque altère la réaction à l'amlodipine.

On a utilisé neuf chiens bâtards (apparemment pas une lignée *ad hoc*) pesant entre 25 et 35 kg. Le sexe des chiens n'a pas été précisé. Il n'a pas été fait non plus mention de l'hébergement ni de la manière dont on s'occupait des chiens. On a eu recours à une chirurgie thoracique lourde pour

implanter dans le corps de ces animaux un appareillage varié, notamment un cathéter dans l'aorte et des fils électriques stimulateurs dans le ventricule droit du cœur. On a aussi placé des dispositifs de mesure de la pression dans le ventricule gauche, un cathéter de petit diamètre a été inséré dans l'artère coronaire circonflexe et on a également placé un testeur de flux dans cette même artère. Par ailleurs, les variations de taille du vaisseau coronarien ont aussi été contrôlées au moyen de cristaux disposés dans la section inférieure de l'artère coronaire. Après la fin de l'intervention chirurgicale, une analgésie a été administrée, mais les auteurs ne précisent pas si elle a été maintenue au cours de la période ayant suivi l'expérimentation. Des antibiotiques ont été administrés à titre post-opératoire, quotidiennement pendant deux semaines, vraisemblablement pour éviter des infections.

Les résultats

Diverses solutions de test ont été directement injectées dans les cathéters internes, et les réactions du vaisseau sanguin coronarien ont été enregistrées à l'aide des divers testeurs. Après qu'une série de tests ait été effectuée dans le but de déterminer les réactions «de référence» et les caractéristiques des vaisseaux coronariens sur les groupes de chiens étudiés, on a modifié le rythme cardiaque au moyen d'un dispositif miniature de stimulation relié aux conducteurs électriques implantés dans le ventricule. On a ainsi obtenu chez ces chiens une fréquence cardiaque de 240 à 250 battements par minute (pour des chiens de cette taille, l'amplitude normale est de 100 à 120 battements par minute) de façon continue pendant trois semaines. Cet accroissement du rythme cardiaque a provoqué, à la fin des trois semaines, un état de défaillance cardiaque. On a alors répété les diverses mesures auxquelles on avait procédé pour déterminer les conditions cardiaques de référence de l'animal, afin cette fois-ci de mesurer l'effet de la défaillance cardiaque induite de manière artificielle.

L'impact sur les chiens

Non seulement les animaux dont il est question ont subi une chirurgie thoracique et une instrumentation lourdes, sources de stress et probablement de douleur (il n'est pas fait mention d'une analgésie qui aurait été administrée à la suite de la période post-opératoire immédiate), mais la défaillance cardiaque induite aura eu aussi un impact significatif sur le bien-être des chiens.

La stimulation ventriculaire chronique aura entraîné un certain nombre des signes et des symptômes de la cardiomyopathie humaine dilatante : difficultés et efforts respiratoires (dyspnée) et ascites (rétention de liquide dans l'organisme – qui peut prendre une grande ampleur et provoquer de graves douleurs et d'importants malaises) ainsi que ce que les auteurs désignent sous le terme de « variations hémodynamiques ».

Critique des travaux

Diverses substances chimiques de test ont été directement instillées dans les vaisseaux sanguins qui approvisionnent le cœur – un processus tout à fait artificiel et qui a bien peu de rapport avec les processus normaux ou pathologiques. Comme résultat des diverses expérimentations, les auteurs précisent que le NO se révèle avoir sur les vaisseaux sanguins un impact différent chez les chiens sujets à la défaillance cardiaque, par rapport à des animaux en état normal, mais la question de savoir si ce résultat peut avoir une incidence sur un traitement clinique, et si oui de quelle manière, est loin d'être évidente. Il existe aussi des différences d'une espèce à une autre dans la manière dont les vaisseaux sanguins et les cellules du cœur réagissent à une variation de la composition du sang¹¹⁰.

110. HR Lu et al [2001] Species plays an important role in drug-induced prolongation of action potential duration and early after-polarizations in isolated Purkinje fibers, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12, 93-102

Il existe par ailleurs d'immenses possibilités de recourir à des humains volontaires et parfaitement informés pour tester les effets locaux de médicaments et autres molécules dans divers vaisseaux sanguins. Au cours d'un atelier de travail qui s'est tenu en 1993 ont été évoquées un certain nombre de méthodes intra-artérielles locales simples destinées à permettre de comprendre le rôle des cellules endothéliales et le diamètre des vaisseaux¹¹¹, en particulier en réaction au NO. Des instillations de l'inhibiteur de synthèse du NO, le NG-monométhyl-L-arginine, dans l'artère brachiale de volontaires à doses faibles et inoffensives ont permis une étude précise du trajet de la L-arginine dans l'organisme humain. En recourant à l'angiographie, il est devenu possible d'étudier la taille des vaisseaux coronariens et leur réaction à des substances pouvant être présentes localement chez des humains sains¹¹². Les patients humains peuvent aussi participer à l'accumulation de données pertinentes d'un point de vue clinique.

Par ailleurs, les auteurs signalent qu'ils ont utilisé la méthode directe consistant à appliquer au cœur les substances chimiques de test, de manière à déterminer les effets au niveau local plutôt que systémique – il aurait donc été plus pertinent de recourir à une méthode *in vitro*, plus humaine et qui aurait permis de déterminer de manière directe les effets au niveau local.

Des préparations *in vitro* de micro vaisseaux coronariens isolés avaient déjà permis de suivre les réactions à divers inhibiteurs du calcium, notamment l'amlodipine^{113 114}. Par ailleurs, il existe un nombre appréciable de publications d'équipes européennes qui utilisent des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ainsi que des cellules des muscles cardiaques pour comprendre les effets au niveau local, en particulier les effets du NO, et le rôle des facteurs génétiques dans diverses sortes de pathologies cardiaques^{115 116 117 118}.

S Champagne et al [2002] Reduced coronary vasodilator responses to amlodipine in pacing-induced heart failure in conscious dogs : role of nitric oxide, British Journal of Pharmacology, 136, 264-270

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO DEUX – Le rôle des peptides dans les variations de diamètre des vaisseaux sanguins coronariens

Lieu : INSERM U400 et Département de Pharmacologie, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Financement : INSERM et Zeneca Pharma, Cergy

Objet de la recherche

Étudier l'influence de peptides spécifiques – les kinines et leurs récepteurs – sur le diamètre des vaisseaux coronariens. On a utilisé un agoniste et un antagoniste connus des récepteurs de la kinine et d'autres hormones locales pour caractériser le rôle des récepteurs de la kinine dans la circulation coronarienne chez le chien. Aucune justification médicale n'a été apportée à cette étude.

111. J Collier & P Vallance [1993] Investigation of vascular mechanisms: bridging the gap between basic research and clinical trials: Dr Hadwen Trust Workshop au Congrès de l'European Society of Clinical Investigation, Heidelberg, Allemagne, Trends in Pharmacological Sciences, 14, 257-258
112. J Collier & P Vallance [1993] op cit
113. X Zhang & TH Hintze [2001] cAMP signal transduction cascade, a novel pathway for the regulation of endothelial nitric oxide production in coronary blood vessels, Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology 21, 729-730
114. XP Zhang et al [2002] Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+enantiomer of amlodipine, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 39, 208-214
115. D Sarkar et al [2000] Positive inotropic effects of NO donors in isolated guinea-pig and human cardiomyocytes independent of NO species and cyclic nucleotides, Cardiovascular Research, 48, 430-439
116. D Sarkar et al [2001] Nitric oxide: not just a negative inotrope, European Journal of Heart Failure, 5, 527-534
117. N Jeerooburkhan et al [2001] Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischaemic heart disease, Hypertension, 38, 1054-1061
118. V Achan et al [2002] all-trans-retinoic acid increases nitric oxide synthesis by endothelial cells, Circulation Research, 90, 764-769

Les expérimentations

Les kinines, la bradykinine et la Lys-bradykinine (aussi appelée kallidine), jouent toute une série de rôles dans l'organisme, entre autres dans la contraction des muscles lisses, dans l'initiation de la douleur dans certaines situations, et ce sont d'importants médiateurs de la réaction inflammatoire. On sait aussi que les kinines augmentent la perméabilité des petits vaisseaux sanguins (la micro vascularisation), induisent la vasodilatation (élargissement du diamètre des vaisseaux sanguins) et stimulent l'élimination de l'oxyde nitrique (NO), un important transmetteur impliqué dans la variation de diamètre des vaisseaux sanguins. L'étude visait à observer les effets au niveau local, comme dans l'étude de cas numéro un, des « hormones locales » dont on a montré qu'elles avaient une influence sur la variation du diamètre des vaisseaux sanguins qui alimentent le cœur.

Les récepteurs des kinines sont classés selon deux catégories, d'après leur sensibilité à divers agonistes ou antagonistes¹¹⁹. Les récepteurs B₁ réagissent à la des-Arg(9)-bradykinine et à la Lys-des-Arg(9)-bradykinine, qui sont des métabolites naturels de la Lys-bradykinine et de la bradykinine ; tandis que les récepteurs B₂ sont sensibles à la bradykinine et à la kallidine.

On a utilisé onze chiens bâtards. Les animaux ont été lourdement appareillés. Sous anesthésie, on leur a ouvert la cage thoracique et on a implanté un transducteur de pression dans la cavité thoracique. Des cathéters en plastique ont été placés dans l'aorte descendante et dans l'orifice de l'oreillette gauche du cœur. On a introduit un autre cathéter en plastique dans l'artère coronaire circulaire et un testeur de flux autour de cette même artère. On a placé deux cristaux ultrasoniques autour de l'artère coronaire afin de mesurer la vitesse du flux sanguin coronarien et le diamètre du vaisseau coronarien. Enfin, on a disposé un bracelet gonflable autour de l'artère coronaire, à distance des cathéters et des cristaux, afin d'altérer le flux sanguin à travers l'artère.

Des câbles et des cathéters partant du cœur ont été passés sous la peau jusqu'à la région de l'épaule. On a administré aux chiens de la morphine en phase post-opératoire, mais aucune indication concernant une éventuelle analgésie à long terme n'apparaît dans la publication. Les auteurs parlent de « ...soins post-opératoires administrés quotidiennement » mais il n'est pas précisé en quoi consistaient ces soins. L'ampicilline, un antibiotique, a été administrée de façon quotidienne en raison du risque d'infection consécutif à une chirurgie lourde. Les expérimentations ont été réalisées entre trois et six semaines après l'intervention chirurgicale. Chez six chiens, on a prélevé un échantillon de sang du cathéter de l'aorte avant d'administrer le produit, afin de déterminer la composition chimique et cellulaire du sang. On a ensuite injecté les substances chimiques de test, par seringue, dans les vaisseaux sanguins coronariens. Chez ces animaux, la des-Arg(9)-bradykinine et la bradykinine ont été administrées à raison d'une série de doses, afin d'obtenir un jeu standardisé d'enregistrements de réactions aux dosages.

Une deuxième série d'expérimentations a été réalisée chez six chiens – il n'est pas précisé s'il s'agissait des mêmes chiens utilisés pour les réactions de référence aux produits – dans le but d'établir la spécificité de la réaction coronarienne à la bradykinine et à la des-Arg(9)-bradykinine, par instillation d'un antagoniste de la bradykinine-B₂.

Une troisième série d'expérimentations, sur six chiens également, a servi à déterminer la dépendance des transmetteurs des-Arg(9)-bradykinine et bradykinine vis-à-vis du flux en utilisant le dispositif d'occlusion du bracelet. Une quatrième série d'expérimentations a été réalisée pour étudier l'effet renforçateur de la bradykinine lié à son enzyme transformateur de l'angiotensine (ACE) en utilisant le lisinopril, inhibiteur de l'ACE injecté dans les vaisseaux coronariens. Enfin, six chiens ont servi à évaluer le rôle de l'oxyde nitrique (NO) dans les effets de la stimulation du récepteur B₁. On a bloqué l'activité du NO par instillation de LNA, l'inhibiteur de synthèse du NO.

On a retiré sous anesthésie le cœur de cinq chiens qui n'avaient pas été appareillés, on en a disséqué l'artère circulaire et des anneaux ont été découpés dans le vaisseau, qui après une préparation ont été placés dans un compartiment à organe, avec soit une solution de contrôle soit une

119. D Regoli & J Barabe [1980] Pharmacology of bradykinin and related kinins, *Pharmacological Reviews*, 32, 1-

solution contenant la des-Arg(9)-[leu(8)]-bradykinine, puissant antagoniste du récepteur B₁, afin de mesurer les réactions en termes de diamètre du vaisseau.

D'après les descriptions que contient le texte de la publication, il apparaît clairement que ce sont les six mêmes chiens qui ont été utilisés pour tous les tests expérimentaux.

Tous les animaux appareillés ont été tués à la fin des expérimentations, et l'on a examiné la position et l'orientation des cristaux contrôleurs de flux. On a examiné également l'artère coronaire et le ventricule gauche afin de voir si l'appareillage avait provoqué des dégâts.

Les résultats

L'injection de des-Arg(9)-bradykinine (entre 3 et 100 ng/kg) et de bradykinine (entre 0,1 et 10 ng/kg) directement dans les vaisseaux coronariens n'a pas entraîné de modification des vaisseaux sanguins dans l'organisme en dehors de la circulation vers le cœur. Dans le cœur, ces substances chimiques ont provoqué une augmentation, en fonction de la dose, de la vitesse du flux sanguin coronarien et du diamètre des vaisseaux coronariens. La bradykinine s'est révélée plus active que la des-Arg(9)-bradykinine.

L'antagoniste du récepteur B₂ utilisé (Hoe 140) à une concentration de 10 mg /kg du poids corporel a neutralisé les effets de la bradykinine, mais n'a pas eu d'influence sur les effets de la des-Arg(9)-bradykinine. En utilisant le dispositif d'occlusion du bracelet, les chercheurs ont trouvé que bien que l'augmentation de vitesse du flot sanguin provoquée à la fois par la des-Arg(9)-bradykinine et par la bradykinine ait été stoppée, on observait une augmentation de diamètre des coronaires.

L'utilisation de lisinopril intra-coronarien n'a pas eu d'influence sur les réactions à la bradykinine. Chez les chiens utilisés dans cette étude, les récepteurs B₁ étaient présents dans les vaisseaux coronariens, et leur stimulation entraînait une vasodilatation de ces vaisseaux. Cette variation de diamètre des vaisseaux coronariens est tempérée par le NO et n'est pas modifiée par l'ACE. Il apparaît que la stimulation du récepteur B₁ provoque moins de changement dans les vaisseaux que la stimulation du récepteur B₂.

L'impact sur les chiens

Dans ces travaux de recherches, comme dans l'étude de cas numéro un, les chiens ont subi une chirurgie thoracique lourde, et ont été ensuite lourdement appareillés. Il n'a pas été fait mention d'une analgésie qui aurait été administrée après la période post-opératoire immédiate. Bien que dans cette étude, les produits aient été administrés localement, les animaux peuvent en ressentir les effets dans d'autres régions de leur organisme. Il est bien connu que les kinines ont un certain nombre d'effets, entre autres la production d'une douleur^{120 121}. Aucun détail n'est précisé sur la manière dont les chiens ont été tués et autopsiés à la fin des expérimentations, or cela devrait être un sujet de préoccupation.

Critique de la recherche

Dans cette étude de cas, le principal résultat de la recherche est que l'injection intra-coronarienne de des-Arg(9)-bradykinine, un agoniste du récepteur B₁ de la bradykinine, provoque une vasodilatation des vaisseaux sanguins coronariens chez le chien, laquelle vasodilatation est dépendante de la dose administrée. Il est connu, cependant, que le récepteur B₁ s'exprime de diverses manières, en fonction à la fois de l'espèce utilisée et des tissus étudiés¹²². Par conséquent,

120. D Regoli & J Barabe [1980] op cit

121. JM Hall [1992] Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles, *Pharmacology and Therapeutics*, 56, 131-190

122. P Wohlfart et al [1997] Different B₁ receptor expression and pharmacology in endothelial cells of different origins and species, *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 280, 1109-1118

que la présente étude ait une implication quelconque pour les patients humains est pour le moins discutable. A cela s'ajoute le fait que l'on sait déjà que chez l'être humain, les vaisseaux coronariens contiennent des récepteurs B1 qui peuvent être régulés vers le haut (c'est-à-dire croître en réponse aux signaux cellulaires), et que leur diamètre peut varier dans les expérimentations *in vitro*^{123 124}. Par ailleurs, on sait que l'expression de certains récepteurs de la bradykinine varie à la fois en fonction de l'espèce et de l'âge¹²⁵.

Un certain nombre d'études *in vitro* ont montré que ce type de méthode d'investigation substitutive permet de bien mieux comprendre le rôle des récepteurs B1, et d'en tirer d'importants enseignements pour la médecine humaine¹²⁶. Des études réalisées par Plendl et collègues¹²⁷ ont montré qu'il se produisait une hausse des taux de kinine et de récepteurs d'enzyme formatrice de kinine dans les cellules endothéliales angiogéniques dérivées du corpus lutéal, ce qui laisse penser que le rôle des kinines serait plus complexe dans la maladie que ce qui a été supposé dans cette étude de cas. La possibilité de réaliser des études *in vitro* des tissus humains conjointement avec la recherche clinique rend inutile le recours aux chiens ou à d'autres espèces, sans parler de la différence de réaction que l'on peut s'attendre à observer entre une espèce et une autre.

J B Su et al [1999] Stimulation of bradykinin B1 receptors induces vasodilation in conductance and resistance coronary vessels in conscious dogs : comparison with B2 receptor stimulation, Circulation, 101, 1848-1853

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO TROIS – L'insuffisance rénale induite et son impact sur la fonction intestinale

Lieu : Unité Mixte de Recherche en Physiologie et Toxicologie Expérimentales de l'INRA, Toulouse ; Université de Sydney, Australie, et Université de Géorgie, États-Unis

Financement : Bourse du Comité Scientifique de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse

Objet de la recherche

Déterminer l'influence d'une insuffisance rénale « modérée » sur la fonction de l'intestin grêle (en particulier sur les signaux électriques) et le temps que met la nourriture pour franchir le système digestif. Les auteurs affirment que la recherche dont il est question ici apportera un éclairage sur les affections rénales chez l'être humain et sur l'influence qu'elles pourraient avoir sur la fonction intestinale, et « suscitera d'autres travaux d'évaluation de la fonction gastro-intestinale chez les patients ».

Les expérimentations

Dans ces expérimentations, les auteurs de l'étude – français, australiens et américains – utilisent des chiens en tant que substituts des humains, dans le but de comprendre comment des dégâts au niveau des reins seraient susceptibles d'avoir une influence sur divers aspects de la fonction gastro-intestinale. L'article publié cite plusieurs études cliniques qui indiquent l'existence d'une relation entre les affections rénales (insuffisance rénale chronique et urémie) et des dysfonc-

123. GR Drummond & TM Cocks [1995] Endothelium-dependent relaxation to B1 receptor agonist des-Arg(9)-bradykinin in human coronary arteries, *British Journal of Pharmacology*, 116, 3083-3085

124. CE Austin et al [1997] Stable expression of the human kinin B1 receptors in Chinese hamster ovary cells, *Journal of Biological Chemistry*, 272, 11420-11425

125. CD Figueroa et al [2001] Differential distribution of bradykinin B2 receptors in the rat and human cardiovascular system, *Hypertension*, 37, 110-120

126. LR Pelc et al [1991] Mechanisms of coronary vasodilation produced by bradykinin, *Circulation*, 83, 2048-2056

127. J Plendl et al [2000] Expression of tissue kallikrein and kinin receptors in angiogenic microvascular endothelial cells, *Biological Chemistry*, 381, 1103-1115

tionnements de diverses parties du système gastro-intestinal. Les auteurs indiquent qu'un traitement prudent des problèmes gastro-intestinaux chez les patients atteints d'une affection rénale serait bénéfique à la santé de ces patients sur le long terme.

Dans cette étude, on a tenté d'évaluer les caractéristiques physiologiques de l'intestin (signaux électriques et délai de transit) chez des chiens atteints d'une insuffisance rénale induite de manière expérimentale.

Le nombre de chiens utilisés n'a pas été spécifié. Il s'agissait de chiens beagles fournis par Harlan (France). En 1998 et 1999, la British Union for the Abolition of Vivisection (BUAV) a mené une enquête auprès de Harlan (UK), sous une couverture. Les enquêteurs se sont fait engager par cette société et y ont travaillé pendant 10 mois, et le rapport de la BUAV a révélé que les normes concernant l'élevage et les soins usuels pour les chiens beagles y laissaient à désirer. On ne vérifiait pas quotidiennement l'état de chaque chien, et souvent, les infections et les blessures étaient diagnostiquées tardivement. Les traitements médicaux de routine destinés à prévenir les infections étaient parfois administrés aux chiens avec plusieurs mois de retard.

Dans plusieurs domaines, le suivi était inadéquat. Parmi les enclos des chiens, certains étaient périodiquement envahis par les souris, les écoulements étaient souvent bouchés et les normes d'hygiène étaient insatisfaisantes. Les chiens présentaient souvent des dents abîmées, des pelages miteux, des abcès et des griffes hypertrophiées. Les effectifs du personnel animalier n'étaient pas toujours suffisants. Certains chiens étaient confinés dans des enclos qui leur offraient moins que l'espace minimum officiel, et les éléments d'environnement étaient au-dessous des normes. On constate ainsi que même dans les établissements d'élevage et de production d'animaux homologués, les animaux endurent une existence misérable et les soins qu'ils reçoivent ne sont pas en rapport avec des normes acceptables.

Dans cette étude, chaque chien était enfermé séparément des autres jusqu'au début des expérimentations, ce qui constitue encore une source d'anxiété.

Pour provoquer l'insuffisance rénale, on a procédé à l'ablation chirurgicale du rein droit, puis on a détérioré le rein gauche en y pratiquant jusqu'à 120 perforations sous anesthésie générale. Bien qu'il y ait eu administration de morphine à l'induction de l'anesthésie et immédiatement après l'intervention chirurgicale, l'article ne donne aucune information sur une éventuelle analgésie à long terme. Une semaine après l'opération, on a implanté à chaque chien des électrodes afin d'enregistrer l'activité électrique du système gastro-intestinal (SGI). Quatre électrodes ont été implantées dans l'estomac et dans les régions intestinales (iléum, jéjunum et duodénum). Les enregistrements ont été poursuivis pendant plus de quatre jours et de manière continue pendant 22 heures. On a laissé les chiens à jeun pendant deux des quatre jours. Au cours de cette période, on leur a accordé deux heures d'exercice quotidien dans un espace extérieur.

On a aussi procédé, pour chaque animal, à un prélèvement sanguin. On a testé sur six chiens les effets de l'insuffisance rénale sur l'activité électrique du SGI, et l'on a testé également la fonction digestive, mais il n'est pas précisé si ce sont les mêmes chiens qui ont été utilisés pour chacune de ces études. A la fin de la période d'enregistrement et de prélèvement sanguin, on a tué les chiens par injection intraveineuse de penthobarbital de sodium et l'on a procédé à un examen histopathologique des reins, de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin.

Les résultats

Il a été signalé que tous les chiens avaient perdu du poids au cours de l'étude, bien que sur les organes examinés, seul le rein restant ait présenté des signes de dégradation histopathologique, en l'occurrence une nécrose, des infiltrations de cellules sanguines et une détérioration du mécanisme de filtration. On a observé diverses altérations de l'activité électrique le long du SGI. Chez les chiens présentant l'insuffisance rénale induite, le colon stockait de la nourriture pendant plus longtemps que chez ceux qui n'avaient pas subi l'opération.

L'impact sur les chiens

Les auteurs soulignent que les animaux présentant l'insuffisance rénale ont continué de se nourrir au cours de l'étude, mais qu'ils ont manifesté une soif excessive ainsi qu'un besoin d'uriner très notable. L'intervention chirurgicale a aussi entraîné chez ces chiens une perte de poids. Les patients atteints d'insuffisance rénale présentent des symptômes de choc – pâleur, vomissements et pouls faible, et l'absence de traitement leur serait fatale. Des douleurs peuvent aussi survenir si une analgésie n'a pas été dispensée après la période post-opératoire immédiate.

Critique de la recherche

L'induction de cette prétendue insuffisance rénale modérée, telle que la rapportent les auteurs, est entièrement artificielle – chez l'être humain, la pathologie rénale peut avoir une série de causes qui elles-mêmes ont des chances d'avoir un impact sur le système gastro-intestinal. A l'aide de diverses méthodes, Ravelli a rapporté en 1985 que des patients atteints d'insuffisance rénale chronique présentaient des variations complexes de leur motilité intestinale¹²⁸. Des changements au niveau intestinal chez des patients atteints d'insuffisance rénale avaient aussi été signalés en 1982 et attribués à une absorption insuffisante de matières grasses¹²⁹. A l'aide de diverses techniques non-invasives comme la récupération de molécules d'un marqueur dans l'urine et les fèces, le test de respiration acide octanoïque ¹³C et l'électrogastrographie, on a pu observer chez des humains volontaires une activité intestinale perturbée et des variations du profil chimique du sang appelant un traitement clinique immédiat pour insuffisance rénale^{130 131 132 133}.

Les auteurs affirment que l'étude a peut-être été trop courte pour permettre de comprendre les interactions éventuelles entre le SGI et les reins. Par ailleurs, on ne voit pas bien comment les données provenant de cette étude pourront permettre de définir des traitements pour des patients souffrant d'insuffisance rénale, chez qui ce genre de pathologie se développe progressivement avec le temps et peut être la conséquence d'un certain nombre de facteurs différents, entre autres des prédispositions génétiques. En fait, les auteurs écrivent : « Les mécanismes qui sous-tendent le dysfonctionnement gastro-intestinal induit par l'insuffisance rénale restent inexplicables, et il se peut qu'ils soient liés à divers facteurs neuro-hormonaux ou lumbinaux. Il n'est pas évident que ces résultats soient transposables des chiens aux patients humains ».

Comme nous l'avons mentionné précédemment, des méthodes substitutives à base d'études cliniques et sans recours aux animaux permettraient de disposer de données directement exploitables sur l'impact que peuvent avoir une insuffisance rénale et un dysfonctionnement gastro-intestinal sur la santé et la morbidité des patients.

H P Lefebvre et al [2001] Small bowel motility and colonic transit times are altered in dogs with moderate renal failure, American Journal of Physiology : Integrative and Comparative Physiology, 281, R230-R238

128. AM Ravelli [1995] Gastrointestinal function in chronic renal failure, *Pediatric Nephrology*, 9, 756-762

129. A Drukker et al [1982] Impaired intestinal fat absorption in chronic renal failure, *Nephron*, 30, 154-160

130. J Punkkinen et al [2001] Effect of peritoneal dialysis on gastric myoelectrical activity in patients with chronic renal failure, *Digestive Disease Sciences*, 46, 2651-2657

131. B Van Vlem et al [2001] Dyspepsia and gastric emptying in chronic renal failure patients, *Clinical Nephrology*, 56, 302-307

132. G De Schoenmakere et al [2001] Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16, 1850-1855

133. A Fernstrom et al [1999] Gastric emptying and electrogastrography in patients on CAPD, *Peritoneal Dialysis International*, 19, 429-437

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO QUATRE – Tentative d'élucider l'effet d'une nouvelle formule d'un anticoagulant sur les paramètres de la coagulation et de l'élimination d'un produit de l'organisme

Lieu : Sanofi-Synthelabo, Chilly-Mazarin

Financement : Sanofi-Synthelabo

Objet de la recherche

Etudier les propriétés d'un produit anticoagulant (argatroban), sous une nouvelle formule, dans le cas d'une administration de cette formule à des animaux par voie d'injection sous-cutanée. Des signes de coagulation ont été mesurés, notamment le délai de thrombine et le délai de prothrombine partielle activée ainsi que les taux de plasma, chez le chien et chez des primates. C'est dans les années quatre-vingts qu'on a commencé à compiler des données cliniques et autres concernant les effets globaux de ce produit sur la coagulation¹³⁴.

La coagulation du sang est un phénomène complexe mettant en jeu des substances chimiques comme la thrombine, la prothrombine et une série d'autres molécules dérivées du sang, en même temps qu'interviennent des cellules comme les plaquettes et les neutrophiles. Les troubles de la coagulation jouent un rôle significatif dans les maladies cardiaques. On a développé, pour l'être humain, un certain nombre de médicaments intervenant à un certain point de la séquence des phénomènes de coagulation, dans le but de réduire l'incidence des thromboses et par conséquent des attaques et des pathologies des vaisseaux sanguins et du cœur.

Les expérimentations

La thrombine joue un rôle important dans le mécanisme de coagulation – il s'agit d'une enzyme serine protéase responsable de la dernière étape du phénomène de coagulation qui forme la molécule fibrine – faisant partie intégrante de la formation du caillot. La thrombine a aussi dans l'organisme une activité orientée par les cellules et y joue un rôle de constriction des vaisseaux sanguins – tous ces phénomènes jouant un rôle important dans la coagulation et la guérison des blessures. L'argatroban est un inhibiteur de synthèse de la thrombine qui agit de manière spécifique à l'encontre de la thrombine responsable du caillot. Dans cette étude, on étudie chez des rats, des lapins, des chiens beagles et chez des singes *Macaca mulatta* (singe rhésus) les effets d'une nouvelle mixture d'argatroban sur une série d'indices de coagulation, ainsi que sa clairance du plasma sanguin, et donc de l'organisme.

On a utilisé des femelles beagles (le nombre n'est pas précisé mais le texte indique qu'il y en avait au moins cinq). Chacun des chiens a subi l'implantation chirurgicale d'un cathéter, soit dans la veine jugulaire soit dans la veine fémorale, pour les prélèvements sanguins. Des antibiotiques ont été régulièrement administrés aux chiens pendant les dix jours qui ont suivi l'opération. Une période de rémission de 14 jours leur a été accordée avant que commencent les expérimentations. Les injections sous-cutanées comprenaient 14 mg d'argatroban en solution, le produit étant administré en suspension (micelle). Les doses étaient de 1 et de 2 mg /kg du poids de l'animal.

Les résultats

On a prélevé des échantillons de sang et on a mesuré le délai de coagulation, avec et sans administration d'argatroban. En ce qui concerne les réactions biochimiques aux effets anticoagulants du produit, on a pu observer des différences marquées entre les quatre espèces utilisées. La durée de l'action du produit sur la coagulation, pour chacune des espèces soumises aux tests, dépendait de la dose administrée, et variait entre trois heures chez le rat et six heures chez le chien. Chez le chien, il est apparu que le produit restait présent dans le plasma pendant un temps prolongé, en comparaison avec les autres espèces. Chez le chien et le singe, on a observé un lien direct entre la concentration du pro-

134. K Ota et al [1983] Clinical evaluation of a new thrombin inhibitor available for haemodialysis, Proceedings of the European Dialysis & Transplantation Association, 20, 144-149

duit et l'augmentation du temps nécessaire pour que le sang coagule. Dans cette étude, le singe rhésus s'est révélé beaucoup plus sensible que le chien aux effets anticoagulants de l'argatroban.

L'impact sur les chiens

Les auteurs n'ont fourni aucun renseignement concernant les conditions d'hébergement, de traitement et de manipulation des chiens et des autres espèces. L'utilisation d'un cathéter interne pour des prélèvements sanguins répétés réduit les niveaux de stress des chiens, mais l'effet éventuel du produit sur leur bien-être n'est pas évident. Les effets secondaires du produit injecté qui ont pu être observés chez les patients humains (pas dans cette formule spécifiquement) sont les suivants : nausées, douleurs, dérèglements cardiaques, y compris l'arrêt cardiaque, fortes hémorragies et attaques, et il est évident que les chiens doivent subir certains de ces symptômes également.

Critique de la recherche

L'argatroban est un inhibiteur de synthèse de la thrombine. Il est disponible au Japon depuis le début des années quatre-vingts^{135 136}. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a récemment autorisé l'utilisation de l'argatroban comme traitement effectif de la thrombocytopénie induite par l'héparine et du syndrome de la thrombose. Ce médicament a déjà fait l'objet de tests d'innocuité pré-clinique et clinique et de tests d'efficacité, sur des animaux ainsi que sur des humains volontaires. Si cette étude était initialement orientée vers la phlébite des veines profondes, elle aurait cependant pu être menée sur des sujets humains volontaires, en tenant compte des données concernant la toxicité ainsi que des autres données déjà disponibles concernant les aspects liés à la sécurité.

La manière dont le produit est préparé – l'utilisation de divers solvants et leur méthode d'administration – aura des effets variables selon les espèces. Une simple extrapolation à l'être humain à partir d'autres espèces n'est pas sans poser de nombreux problèmes.

Les auteurs attirent l'attention sur la variabilité biochimique et physiologique entre les quatre espèces utilisées dans cette étude – en ce qui concerne notamment le délai de coagulation et le taux d'élimination du produit de l'organisme. Une telle variabilité ne peut que rendre difficile une transposition des résultats à l'être humain.

Comme l'indiquent les auteurs : « On dispose de peu de rapports permettant de calibrer les chiffres obtenus chez les animaux, concernant les propriétés anti-coagulantes, pour les volontaires humains ou les patients ». Les données obtenues chez l'être humain, dont certaines auront été recueillies au cours des essais cliniques du produit dans les années quatre-vingts, sont bien plus fiables, même si elles sont relatives à une formule différente du produit, que des informations obtenues à partir d'autres espèces, même s'il s'agit de primates.

Dans la mesure où l'être humain apparaît très clairement comme le choix préféré en matière de terrain d'expérimentation, on ne voit pas bien comment de telles études pourraient permettre d'obtenir des informations fiables et comment il serait possible de justifier le recours à ces quatre espèces – pour observer les effets du produit sur l'évolution de la phlébite des veines profondes, il conviendrait plutôt de recourir à des humains volontaires pleinement consentants^{137 138}.

C N Berry et al [2000] Anticoagulant activity and pharmacokinetic properties of a sub-cutaneously administered mixed micellar formulation of argatroban in experimental animals, *Thrombosis & Haemostasis*, 84, 278-285

135. M Moledina et al [2001] A synopsis of the clinical uses of argatroban, *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*, 12, 141-149
136. K Ota et al [1983] Clinical evaluation of a new thrombin inhibitor available for haemodialysis, *Proceedings of the European Dialysis & Transplantation Association*, 20, 144-149
137. JPR Herrman et al [1996] Argatroban during percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a dose-verification study, *Journal of Thrombosis & Thrombolysis*, 3, 367-373
138. SK Swan & MJ Hursting [2000] The pharmacokinetic and pharmacodynamics of argatroban : effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction, *Pharmacotherapy*, 20, 318-329

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO CINQ – Sites de fixation du calcium dans le cœur : l'utilisation des marquages chimiques des canaux calciques dans les études par PET-scan

Lieu : Service Hospitalier Frédéric Joliot et Commissariat à l'énergie atomique (Orsay), et Institut de Recherche Servier, Suresnes

Financement : non précisé dans l'article

Objet de la recherche

Identifier et compter les sites de fixation des ions du calcium dans les tissus cardiaques à l'aide de l'imagerie par tomographie à émission de positron (PET) associée à l'utilisation d'une molécule de fixation spécifique au calcium avec marquage radioactif, appelée S12968. Les auteurs affirment que cette méthodologie pourrait être utile dans les investigations sur les maladies humaines.

Les expérimentations

Le calcium joue un rôle vital dans un certain nombre de processus physiologiques fondamentaux, chez l'être humain comme chez d'autres espèces animales. Le cœur utilise le calcium pour sa fonction de pompage. Des molécules dotées d'une charge électrique, comme le calcium, pénètrent dans divers tissus comme les muscles (le cœur y compris) qu'elles innervent au moyen de canaux spécifiques, et l'on sait que la densité et la distribution des canaux calciques changent en cas de pathologie. Chaque canal calcique peut fixer certaines sortes de molécules sur des sites définis, qui bloquent alors le canal, et stoppent ainsi l'admission des ions du calcium. Dans une pathologie cardiaque congestive, l'un des sites de fixation de l'agent de blocage du canal – celui qui concerne la 1,4-dihydropyridine (DHP) – est altéré de telle sorte que la molécule ne puisse plus fixer. On peut utiliser cette propriété en conjonction avec un système d'imagerie comme la PET pour cartographier la distribution des sites de fixation du calcium et donc l'état pathologique du cœur.

Les auteurs ont songé à quantifier les sites de fixation de la DHP en utilisant le marqueur S12968 dans le cœur du chien et en associant une approche par multi-injection à un traitement mathématique de la distribution de ces sites à travers le cœur.

Les résultats

On a utilisé cinq femelles beagles (poids moyen 10 kg). Les conditions d'hébergement, de traitement et de manipulation des chiens ne sont pas évoquées. On a utilisé un modèle de scanner PET permettant de mesurer les phénomènes cardiaques sur des animaux de petite taille. On a préparé des réactifs par marquage radioactif pour permettre l'identification des sites de fixation de la DHP à l'aide des PET-scans. Les chiens ont subi soit deux soit trois injections du marqueur et ont été anesthésiés et ventilés pendant la procédure de scannage. Au cours du scannage, on a prélevé des échantillons de sang de l'artère fémorale, afin d'évaluer la fixation tissulaire de la molécule et sa clairance de l'organe de la molécule S12968.

L'impact sur les chiens

Bien que cela ne soit pas explicité, il a fallu rendre les animaux inconscients pour permettre de scanner leur organisme sans qu'il y ait de mouvements. Aucune information n'a été précisée sur les effets éventuels des marqueurs radio sur le bien-être des chiens.

Critique de la recherche

Deux des auteurs ont procédé à plusieurs investigations par marquage spécifique des canaux calciques, et cela est apparu dans des publications au cours des dix dernières années. En 1994 déjà, Crouzel et Valette, qui avaient utilisé des beagles, ont rapporté que la molécule de marquage S11568 pouvait être utilisée pour déterminer la densité des sites de fixation de la DHP¹³⁹. La fixation de ce marqueur sur les sites de la DHP avait été établie à l'aide d'une méthode *in vitro*¹⁴⁰. On

ne voit pas bien ce que l'utilisation du marqueur S12968 plutôt que S11568 apportera de plus. D'une étude sur des porcs anesthésiés¹⁴¹, il est ressorti que de faibles doses de S12968 exerçaient un effet inotropique négatif – c'est-à-dire qu'elles diminuaient l'action musculaire et la contraction du cœur – on observait cela pour certaines doses. Il est difficile de déterminer dans quelle mesure ce résultat pourrait influencer le choix de ce marqueur pour une utilisation dans les études cliniques sur les patients. En dehors du groupe de Valette, rares sont ceux qui ont utilisé ces marqueurs chimiques particuliers, aussi est-il difficile de juger de leur valeur clinique éventuelle. Par ailleurs, il existe de nettes différences d'une espèce à une autre en matière de fixation du calcium comme en matière de biochimie cardiaque. Ainsi, par exemple, les rats présentent une forte réaction rénale à S12968 pour de faibles concentrations, et l'on observe un effet hypotenseur marqué à des doses plus fortes¹⁴² – il n'est fait part d'aucune de ces réactions dans la présente étude sur les chiens. Étant donné les différences évidentes d'une espèce à une autre, on ne voit pas bien l'intérêt que représente le fait de répéter sur des chiens des études qui avaient déjà été réalisées sur des porcs pour démontrer l'utilité clinique de ce marqueur chimique.

H Valette et al [2002] In vivo quantification of myocardial dihydropyridine binding sites : A PET study in dogs, *Journal of Nuclear Medicine*, 43, 1227-33

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO SIX – Les effets d'une épreuve physique sur le métabolisme musculaire de chiens non entraînés

Lieu : Unité Mixte de Recherche en Physiologie et Toxicologie Expérimentales de l'INRA, Toulouse
Financement : non précisé dans l'article

Objet de la recherche

Comprendre les effets possibles d'une épreuve physique, chez des chiens non entraînés, sur le muscle et ses métabolites et sur la présence de ces derniers dans le sang. Il s'agit là d'un type de recherche fondamentale dont l'utilité pour la médecine humaine est pour le moins insignifiante, si tant est qu'elle ne soit pas nulle.

Les expérimentations

L'épreuve physique entraîne divers changements dans l'organisme, au niveau de la circulation, de la respiration et de la biochimie du muscle. Depuis un certain nombre d'années, on étudie le cas des athlètes humains et les réactions biochimiques et physiologiques de leur organisme à l'entraînement. Dans la présente étude de cas, on a observé six chiens beagles (quatre femelles et deux mâles) qui étaient en bonne santé mais qui étaient des chiens sédentaires, en vue de caractériser leur réaction à l'épreuve physique. Chacun des chiens était hébergé dans un espace individuel avant et après les tests. Les chiens étaient censés courir pendant 60 minutes sur une piste, tenus en laisse, à une vitesse de 9 km /heure. Douze prélèvements sanguins ont été effectués avant, pendant et après la course. On a analysé la teneur du sang pour différentes substances dont il est bien connu qu'elles sont produites par les muscles au cours de l'épreuve physique, et dont on sait qu'elles restent présentes ensuite. Par ailleurs, on a aussi analysé dans ces prélèvements la présence de certaines cellules sanguines et leur densité. On a constaté chez chacun de ces animaux une récupération au cours des trois heures de contrôle – leur rythme cardiaque, leur respiration et leur condition physique générale étant redevenus identiques à ce qu'ils étaient avant l'épreuve.

139. H Valette et al [1994] Canine myocardial dihydropyridine binding sites: a positron emission tomographic study with the calcium channel inhibitor 11C-S11568, *Life Sciences* 55, 1471-1477
140. P Morain et al [1992] Ca⁺⁺ channel inhibition in a rat osteoblast-like cell line, UMR 106, by a new dihydropyridine derivative, S11568, *European Journal of Pharmacology*, 220, 11-17
141. LM Sassen et al [1991] Cardiovascular profile of the new dihydropyridine derivative S12968, *European Journal of Pharmacology*, 199, 61-67
142. JM Lopez-Novoa & L Montanes [1993] Effects of the enantiomers of a new dihydropyridine derivative, S12968 and S12967 on renal functions in rats, *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology*, 71, 848-853

Les résultats

Les expérimentations ont montré que même chez des chiens « sédentaires », les effets sur la composition du sang d'une épreuve sportive soutenue étaient très succincts, limités à la diminution en quantité d'une substance métabolique des muscles (la créatinine plasmatique), un phénomène déjà observé en 1981. Chez les animaux entraînés, comme les chiens que l'on fait travailler – les huskies ou les lévriers – ont une tendance à observer un surcroît de cette substance. Dans le rapport de cette étude, on ne voit pas bien ce que peut apporter l'utilisation de chiens « sédentaires » pour évaluer les changements de la composition du sang produits par une épreuve physique.

L'impact sur les chiens

Il ne s'agissait que de chiens n'ayant pas eu d'entraînement, et qui n'étaient donc pas habitués au stress et au désagrément que peut représenter une épreuve physique épuisante. En fait, l'un de ces animaux a dû être retiré de l'étude parce qu'il était complètement épuisé au bout de 52 minutes de course. Il est probable que les prélèvements sanguins (qui ne sont pas décrits en détails) soient cause d'angoisse chez ces animaux. Par ailleurs ils ont dû souffrir de courbatures dans les jours qui ont suivi.

Critique de la recherche

Les auteurs avaient déjà publié, à propos des chiens, des résultats indiquant que l'épreuve présentement décrite entraînait peu de variation dans la composition chimique du sang¹⁴³. On ne voit pas bien l'intérêt de ces nouvelles expérimentations qui n'apportent aucune connaissance concernant la santé humaine ou animale.

Des études sur des humains, entraînés et non entraînés, permettraient d'obtenir des données plus intéressantes et plus pertinentes concernant les effets de l'épreuve physique sur la santé humaine. Il existe déjà à ce sujet une littérature abondante. On sait en particulier que la spectroscopie à résonance magnétique permet d'obtenir une information détaillée sur les phénomènes cellulaires chez des humains volontaires^{144 145 146} sans que des investigations très invasives soient utiles. De petites biopsies à l'aide d'aiguilles peuvent être faites sur des volontaires consentants avant et après les épreuves physiques, et cela permet d'en savoir davantage sur les phénomènes qui se produisent au niveau musculaire et au niveau cellulaire. Par ailleurs, il est possible de tester la présence de métabolites, avant et après l'épreuve, au moyen de petits prélèvements sanguins au cours de la durée de l'épreuve et au cours de la période de récupération.

GP Chanoit et al [2002] Exercise does not induce major changes in plasma muscle enzymes, creatinine, glucose and total protein concentrations in untrained beagle dogs, Journal of Veterinary Medicine A, 49, 222-224

Études de cas sur les chats

Les études de cas numéro sept à neuf concernent la recherche sur le sens de l'équilibre et sur le système nerveux central. Cela fait des années que l'on utilise des chats pour déterminer comment le cerveau et les organes sensoriels intervenant dans l'équilibration – l'appareil vestibulaire situé

143. GP Chanoit et al [2001] Use of plasma creatine kinase pharmacokinetics to estimate the amount of exercise-induced muscle damage in beagles, *American Journal of Veterinary Research*, 62, 1375-1380

144. M Roussel et al [2000] ³¹P-magnetic resonance spectroscopy study of phosphocreatine recovery kinetics in skeletal muscle; the issue of intersubject variability, *Biochimica Biophysica Acta*, 1457, 18-26

145. S McMahon & D Jenkins [2002] Factors affecting the rate of phosphocreatine resynthesis following intense exercise, *Sports Medicine*, 32, 761-784

146. M Roussel et al [2002] Metabolic determination of the onset in exercising human muscle: a ³¹P MRS study, *Journal of Applied Physiology* -- epub 1, novembre 2002

dans l'oreille interne – permettent à cet animal de garder le sens de l'équilibre et comment il parvient à conserver un champ visuel stable malgré des altérations survenant dans son sens de l'orientation. Il s'agit des facultés qui permettent au chat de se disposer à des activités complexes et de les accomplir malgré les changements intervenant dans l'orientation de son corps et de sa tête. L'intérêt que l'on porte au sens de l'équilibre du chat s'explique en partie par sa remarquable capacité à se redresser en cas de chute. Un chat atterrit toujours sur ses pattes, quelle que soit son orientation initiale.

Les études de cas numéro dix à treize concernent la vision et le sommeil ainsi que le rôle de divers neurotransmetteurs cérébraux.

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO SEPT – Recouvrement comportemental du sens de l'équilibre à la suite d'une dégradation provoquée par chirurgie : rôle de l'histamine

Lieu : UMR 6562, Université de Provence

Financement : non précisé dans l'article

L'étude en question, ainsi que l'article qui suit, sont l'œuvre de deux chercheurs s'intéressant au rôle que les substances chimiques cérébrales (neurotransmetteurs) et les différentes régions du cerveau sont susceptibles de jouer dans l'équilibration.

D'après ces deux articles, les chats ont subi des interventions chirurgicales importantes provoquant des perturbations profondes du sens de l'équilibre. Les animaux qui subissent de telles détériorations par voie chirurgicale peuvent ensuite survivre jusqu'à un an, une période au cours de laquelle on peut observer des phénomènes de compensation du sens de l'équilibre ainsi altéré. On parle alors de « période de récupération ». Au cours de cette période, l'animal retrouve des postures et des mouvements malgré des détériorations profondes – ce qui peut être dû à l'implication d'autres zones du système nerveux qui prendraient le relais des fonctions qui étaient assurées auparavant par les zones détériorées. L'un des auteurs (Lacour) utilise cette technique de dérèglement du sens de l'équilibre depuis les années quatre-vingts. Aucune de ces deux études de cas n'est censée avoir la moindre application dans le domaine médical.

Objet de la recherche

Évaluer le rôle d'un neurotransmetteur particulier – l'histamine – dans le « recouvrement » comportemental du sens de l'équilibre chez des chats dont on a détérioré chirurgicalement le nerf vestibulaire ainsi que la région environnante du côté gauche de la tête.

Chez les chats comme chez les autres mammifères, humains compris, les labyrinthes osseux (des zones internes du système auditif) jouent un rôle fondamental dans le sens de l'équilibre. De ces labyrinthes, un message est envoyé, par l'intermédiaire du nerf vestibulaire, vers des zones spécifiques du cerveau. Dans ces labyrinthes se trouvent les canaux semi-circulaires. C'est lorsque les cils fins qui se trouvent dans ces canaux sont stimulés par les mouvements de la tête que des signaux sont émis vers le cerveau. La coordination entre les signaux reçus de différentes régions est réalisée par le cerveau, et c'est ainsi qu'est assurée la sensation générale de l'équilibre. L'appareil vestibulaire fonctionne en liaison avec les muscles et avec les autres sens pour permettre à l'animal de se déplacer, de maintenir sa posture et de réaliser diverses activités : chasser, se nourrir, s'adapter aux changements qui surviennent dans son environnement.

Les expérimentations

Le nombre de chats adultes utilisés ici n'est pas précisé. Il n'est mentionné aucune information concernant l'anesthésie réalisée. Il n'est pas fait davantage mention des conditions d'hébergement des animaux, de leur manipulation ni de l'administration d'une analgésie. On a profondément

dégradé le sens de l'équilibre de l'animal sur une zone comprenant des éléments liés à la posture, à la locomotion et à la vision, en sectionnant les branches vestibulaires du huitième nerf crânien, en détruisant partiellement le labyrinthe osseux et en exposant le canal auditif interne de l'oreille interne. Cette dégradation a été évaluée en testant la capacité du chat à se tenir sur ses pattes sur une surface plane ainsi qu'en utilisant une plate-forme tournante pour repérer les dysfonctionnements de la mobilité comme ceux de la posture.

On a divisé les chats ainsi handicapés en trois groupes – les effectifs de ces groupes ne sont pas précisés – en fonction du traitement qu'ils ont reçu après l'intervention chirurgicale. On ignore de combien de temps ces animaux ont disposé pour se remettre de l'opération, et si ils ont eu droit à une forme quelconque d'analgésie pour ces manipulations lourdes et invasives jusqu'à ce stade de l'expérimentation. Le groupe numéro un était constitué d'animaux ne recevant pas de produit. Les chats du groupe numéro deux ont reçu par voie orale du chlorhydrate de bétahistine (50 mg /kg du poids corporel), et les chats du groupe numéro trois ont reçu du chlorhydrate de bétahistine à raison de 100 mg /kg du poids corporel. La bétahistine est un produit proche de l'histamine, qui avait déjà été utilisée pour traiter les troubles de l'équilibration ainsi que la maladie de Meniere. Des recherches ont montré que la bétahistine et l'histamine pouvaient avoir un effet sur les centres vestibulaires (nucléus) du cerveau.

On a procédé à une deuxième série d'expérimentations afin de déterminer le rôle des régions du cerveau qui contiennent de l'histamine dans le « recouvrement » du sens de l'équilibre en fonction du temps. Dans ces expériences, on a traité les chats à la thioperamide et au chlorhydrate de bétahistine. Ces produits agissent sur des récepteurs histaminiques différents, ce qui permet de voir quels sites récepteurs spécifiques sont impliqués dans le processus de « recouvrement ». Parmi les chats utilisés dans ces tests de produits, certains ont subi une opération pour détruire leur sens de l'équilibre sur un côté, d'autres n'ont pas subi du tout d'opération – ceux constituant le groupe « témoin ».

Les résultats

On a constaté chez les chats traités au chlorhydrate de bétahistine un taux de « recouvrement » plus rapide de la fonction d'équilibration (en tant que recouvrement de la locomotion et de la posture) que chez les chats du groupe « témoin » – les chats auxquels aucun produit n'a été administré.

Après avoir établi la relation entre le chlorhydrate de bétahistine et le « recouvrement », les auteurs se sont intéressés à la distribution des processus sur les nerfs contenant de l'histamine dans le cerveau des chats opérés, dans les régions dont on sait qu'elles jouent un rôle dans le sens de l'équilibre – les nucléus vestibulaires. Plus de vingt ans auparavant, des études avaient montré que l'histamine est un neurotransmetteur qui intervient dans l'équilibration, parmi d'autres processus physiologiques^{147 148}. Les auteurs avaient aussi utilisé auparavant le chlorhydrate de bétahistine pour mettre en évidence son rôle dans le recouvrement de la fonction vestibulaire détériorée chez des chats¹⁴⁹, une étude publiée il y a presque 20 ans. Dans la présente étude, on a identifié les processus nerveux et les cellules histaminiques à l'aide d'un marqueur anticorps de l'histamine. Les résultats de cette étude ont confirmé ceux des publications antérieures concernant la localisation et la projection des zones histaminiques du cerveau, mais ils ont aussi montré, selon ce que les auteurs ont déclaré pour la première fois, des aspects nouveaux de cette distribution. L'utilisation de chlorhydrate de bétahistine a entraîné un net accroissement de la synthèse histaminique et une élimination de l'histamine des processus nerveux.

147. EB Kirsten & J N Sharma [1976] Microiontophoresis of acetylcholine, histamine and their antagonists on neurons in the medial and lateral vestibular nuclei of the cat, *Neuropharmacology*, 15, 743-753

148. H Unemoto et al [1982] Inhibitory effect of betahistine on polysynaptic neurons in the lateral vestibular nucleus, *Archives of Otolaryngology*, 236, 229-236

149. B Tighilet et al [1995] Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat, *Journal of Vestibular Research*, 5, 53-66

L'impact sur les chats

Une détérioration du sens de l'équilibre provoque d'importants dérèglements du mouvement et de la posture, ce qui ne peut qu'entraîner un niveau significatif de stress et de souffrance. On ne précise pas quel type d'anesthésie a été pratiqué et il n'est pas fait état non plus de l'analgésie, alors qu'il s'agit de procédures chirurgicales lourdes. Les médicaments utilisés ont aussi d'autres effets que ceux qui ont été mentionnés. Le prétendu recouvrement de la fonction vestibulaire, dont l'effet ne s'observe qu'au bout de plusieurs semaines, n'est présenté que de manière très superficielle. Les procédures de test sont elles aussi sources de stress. Les souffrances qu'endurent les chats ne sont pas censées avoir le moindre impact sur le traitement des patients humains souffrant de problèmes liés à l'équilibration.

Critique de la recherche

L'article rendant compte de ces recherches ne contient pas l'information que l'on s'attendrait à y trouver concernant la méthodologie détaillée, les effectifs des groupes testés et les soins post-opératoires. La nature exacte du processus de recouvrement de la fonction vestibulaire n'est décrite en détail nulle part, et la justification des expérimentations est absente.

Le recours à un procédé très artificiel et très invasif pour dérégler la fonction vestibulaire ne constitue pas une reproduction valable des troubles de l'équilibration. Par ailleurs, cela fait presque vingt ans que l'on sait que l'histamine est impliquée dans la fonction vestibulaire chez diverses espèces¹⁵⁰, et une grande partie des résultats présentés dans cet article ne fait que confirmer les travaux de ces auteurs mêmes ou ceux d'autres chercheurs. Quoi qu'il en soit, compte tenu des différences qui existent entre une espèce et une autre en ce qui concerne les fonctions cérébrales et la plasticité, toute tentative d'extrapoler les résultats à l'espèce humaine serait difficilement envisageable. En résumé, aucune implication d'un point de vue médical, rien, en fin de compte, ne justifie l'importance des souffrances infligées. Ce genre de recherche fondamentale sur des chats est indéfendable.

M Lacour & B Tighilet [2000] Vestibular compensation in the cat : the role of histaminergic system, *Acta Laryngologica, Suppl 544, 15-18*

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO HUIT – Rôle éventuel du neurotransmetteur GABA chez des chats normalement constitués et chez des chats dont la fonction vestibulaire est détériorée.

Lieu : UMR 6562, Université de Provence et CNRS, Marseille

Financement : CNRS et Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Objet de la recherche

A l'aide du même procédé de détérioration chirurgicale de la fonction vestibulaire que dans l'étude de cas numéro sept, les auteurs se sont proposé d'étudier une autre substance chimique cérébrale ainsi que sa localisation – l'acide gamma amino-butyrique (GABA) – et son rôle dans la fonction de l'équilibration. Il a aussi été affirmé que cette étude pourrait être un moyen utile d'étudier la plasticité à l'intérieur du cerveau – c'est-à-dire la manière dont cette fonction est prise en charge par diverses régions du cerveau à la suite de la détérioration d'une région particulière et l'implication possible du GABA.

Les expérimentations

Là encore, selon le procédé évoqué dans l'étude de cas numéro sept, on a détérioré chirurgicalement certaines régions de l'appareil vestibulaire des chats. On a ainsi disposé d'animaux présentant de graves manques en termes de capacités posturale et locomotrice. Dans cette étude, on

150. EB Kirsten & JN Sharma [1976] op cit

a utilisé du fluothène comme anesthésique lors des phases chirurgicales des expérimentations, et on a utilisé la ketamine pour tuer les animaux avant la préparation des tissus pour le traçage du neurotransmetteur.

On a utilisé 20 chats adultes (le sexe n'est pas précisé) pesant chacun entre 3 et 4 kg. Sur douze de ces animaux, le sens de l'équilibre a été détérioré chirurgicalement du côté gauche, et ces animaux ont été divisés en trois groupes, selon le délai au bout duquel on les a tués : une semaine, trois semaines ou un an après l'opération. On a utilisé quatre chats pour le «contrôle du biais chirurgical» : on a ouvert une région du côté gauche de leur tête mais sans provoquer de détérioration de l'appareil vestibulaire. Les quatre chats restant ont constitué le groupe témoin. Leurs régions vestibulaires, n'étant pas atteintes, ont servi à comparer les effets de la détérioration ainsi que les divers traitements qui ont suivi. On a administré aux animaux un traitement antibiotique post-opératoire ainsi qu'une analgésie (il n'est pas précisé laquelle).

On a retiré le cerveau de chaque chat, après anesthésie profonde et perfusion avec un fixateur. On a procédé à un examen histologique du cerveau par tranches pour localiser la distribution et la densité des sites de GABA.

Les résultats

Les auteurs déclarent que les données publiées confirment des recherches antérieures sur la distribution du GABA et sur la fonction vestibulaire. Par ailleurs, on a constaté que certaines cellules des régions vestibulaires du cerveau contenaient du GABA, et c'est là une découverte. La dégradation du sens de l'équilibre résulte d'altérations des régions du cerveau qui contiennent du GABA et qui sont impliquées dans l'équilibration. Ces recherches ne prétendent apporter aucun bénéfice à la médecine, et les dégâts inutilement causés aux chats par voie chirurgicale ne sont pas censés servir à reproduire les troubles vestibulaires observables chez l'être humain.

Chez les chats n'ayant pas été opérés, la distribution du GABA, indiquée par une réaction immune au neurotransmetteur, a confirmé les résultats des études précédentes^{151 152 153}. Chez les autres chats, au bout d'une semaine et au bout de trois semaines, on a observé des phénomènes d'accroissement des zones riches en GABA, dans plusieurs régions des nucléus vestibulaires du cerveau. On a constaté qu'au bout d'un an, la teneur en GABA augmentait dans certaines zones et diminuait dans d'autres. Selon les auteurs, cela pourrait être dû à une réorganisation active se produisant simultanément avec le « recouvrement » de l'équilibration dont il était question précédemment.

L'impact sur les chats

Il s'agit d'une expérimentation sur le long terme, au cours de laquelle la détérioration de l'appareil vestibulaire provoquera les troubles évoqués dans l'étude de cas numéro sept, parmi lesquels de profonds dérèglements du mouvement et de la posture : cela provoquera un stress notable et d'importantes souffrances. L'article ne dit pas quelles mesures ont été prises pour limiter la douleur profonde et la douleur due aux lésions, à l'issue de la période post-opératoire immédiate. Rien ne permet de penser que la souffrance qu'ont enduré ces chats permettra une quelconque avancée concernant la médecine humaine.

Cette étude étant essentiellement de nature histologique, les procédures de test ne sont pas ici génératrices de stress.

151. SP Cass & HG Goshgarian [1990] Increased glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in astrocytes within the lateral vestibular nucleus of the cat following labyrinthectomy and vestibular neurectomy, *Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology*, 99, 221-227
152. C De Waele et al [1994] Distribution of glutamatergic and GAD messenger RNA containing neurons in the vestibular nuclei of normal and hemilabyrinthectomized rats, *European Journal of Neuroscience*, 6, 565-577
153. NH Barmack [1996] GABAergic pathways convey vestibular information to the beta nucleus and dorsomedial cell columns of the inferior olive, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 781, 541-552

Critique de la recherche

Une grande partie des travaux dont il est ici question confirment les études antérieures impliquant le procédé de détérioration de l'appareil vestibulaire précédemment indiqué, soit sur des chats soit sur d'autres animaux (comme le cochon d'Inde). Lorsque les données sont nouvelles, il s'agit de fournir des hypothèses appelant à d'autres expérimentations inhumaines – dont aucune ne saurait avoir la moindre implication pour le cas de l'être humain, étant donné le caractère artificiel de l'induction de la détérioration de l'appareil vestibulaire et les nombreuses différences qui existent entre les espèces.

Les auteurs affirment que la compensation vestibulaire qui fait suite à cette offense chirurgicale faite au chat constitue un bon modèle pour la compréhension de la plasticité cérébrale, de la manière dont la fonction se régénère après une détérioration. Pourtant, la technique utilisée est tout à fait artificielle, et il existe un certain nombre de méthodes pour étudier la plasticité neuronale au niveau cellulaire, qui n'impliquent pas le degré de douleur et de souffrance caractérisant ces deux études de cas. Il s'agit par exemple des méthodes *in vitro* exposées par Smith et Jiang¹⁵⁴ et des méthodes *in vitro* qui ont été utilisées plus récemment pour étudier la plasticité du cerveau et de la moelle épinière^{155 156}.

Par ailleurs, d'autres chercheurs étudient la plasticité cérébrale à l'aide de la stimulation magnétique trans-crânienne, parfois en association avec les PET-scans, chez des volontaires humains victimes de traumatismes.

Ici, les auteurs s'intéressent principalement aux aspects fondamentaux de la fonction vestibulaire et de sa manipulation, et l'utilisation de chats dans ce type de recherche est moralement indéfendable.

B Tighilet & M Lacour [2001] Gamma amino butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats, European Journal of Neuroscience, 13, 2255-2267

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO NEUF – Les réactions visuelles à des changements d'orientation de l'organisme

Lieu : INSERM, U534, Bron, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse & Institut Fédératif des Neurosciences, Lyon

Financement : Institut de la Santé et de la Recherche Médicale, CNRS & Conseil Régional Midi-Pyrénées

Objet de la recherche

Comparer les effets sur le mécanisme de compensation visuelle induit par un changement d'orientation de la tête (le réflexe vestibulo-oculaire ou VOR) soit par des changements brutaux par degrés soit par des changements sinusoidaux en douceur de la position du corps dans le noir. Les auteurs affirment que les résultats de l'étude permettront de mieux concevoir des tests cliniques efficaces des dérèglements de l'équilibration chez l'être humain.

Au cours des changements d'orientation de la tête, l'appareil vestibulaire transmet aux zones du cerveau qui contrôlent la position de l'œil une information sur la vitesse du mouvement de la tête. Suite à la transmission de ces signaux, il se produit au niveau de l'œil un phénomène de compensation de manière à maintenir un champ de vision stable à mesure que la tête bouge dans l'espace. Cette activité constitue le VOR. Ainsi, par exemple, lorsque la tête tourne vers la droite, les yeux pivotent d'autant vers la gauche. Au cours de ce mouvement, l'image du monde extérieur reste stationnaire sur la rétine. Des recherches antérieures ont montré que le VOR pouvait être « entraîné » par diverses sortes de mouvements d'orientation de la tête.

154. RA Smith & Z-G Jiang [1994] Neuronal modulation and plasticity in vitro, *International Review of Cytology*, 153, 233-296

155. DA Sun et al [2002] Calcium-dependent epileptogenesis in an in vitro model of stroke-induced 'epilepsy', *Epilepsia*, 43, 1296-1305

156. ME Schwab [2002] Increasing plasticity and functional recovery of the lesioned spinal cord, *Progress in Brain Research*, 137, 351-359

Les expérimentations

Les auteurs ont utilisé 15 chats (dont le sexe n'est pas précisé) auxquels ils ont implanté des électrodes pour enregistrer les mouvements de l'œil dans un plan horizontal. Ils leur ont aussi fixé sur la boîte crânienne un dispositif d'immobilisation de la tête. Les tests ont consisté à provoquer chez l'animal soit des changements en douceur soit des changements brutaux dans le mouvement angulaire, tandis que sa tête était immobilisée dans un plan horizontal.

On a placé les chats sur une tablette pivotante entourée d'un écran circulaire pouvant être illuminé de manière à stimuler l'animal. Tout au long des expérimentations, on a maintenu l'attention des chats à l'aide de « stimuli acoustiques et tactiles ». Aucune information n'est rapportée concernant l'analgésie post-opératoire. Les expérimentations ont commencé quatre jours après l'intervention chirurgicale. On a soumis les animaux aux tests pendant des périodes d'une heure le matin et l'après-midi, sur cinq jours consécutifs. Aucune information n'est donnée sur les procédures de manipulation. Quatre chats ont subi des changements répétés par degrés de la vitesse de rotation et 11 chats ont été testés au moyen d'oscillations sinusoïdales à diverses fréquences.

Les résultats

Les résultats indiquent que l'exercice sinusoïdal a un effet limité sur le VOR et que cet effet ne persiste pas d'une période de test à la suivante. D'un autre côté, les changements induits au niveau du VOR par les changements brutaux de la vitesse de rotation montrent effectivement une rétention dans le temps, ainsi que des transferts vers les tests suivants par changements sinusoïdaux de la position du corps et de la tête. Des changements brutaux et par degrés ont induit une compensation du balayage visuel, qui a perduré dans le temps.

L'impact sur les chats

Dans ces expérimentations, il ne fait pas de doute que les animaux souffrent de stress et connaissent des niveaux significatifs d'angoisse, non seulement du fait des changements d'orientation de leur corps lents ou brutaux sur des périodes étendues, mais aussi du fait que leur tête reste immobilisée et qu'ils sont dans l'impossibilité d'effectuer des mouvements volontaires. Il se peut aussi que les stimuli utilisés pour retenir leur attention soient par moments pénibles ou effrayants. Par ailleurs, chez les humains, certains changements de position du corps provoquent des malaises extrêmement désagréables, et il se peut que les chats aient éprouvé des symptômes similaires.

Critique de la recherche

Cela fait au moins trente ans que l'on recourt à des études non invasives sur des sujets humains, que ce soit dans un contexte clinique ou dans le cadre de la recherche, dans le but de comprendre l'interaction existant entre le mouvement des yeux et le sens de l'équilibre^{157 158 159}. En fait, l'un des auteurs (Clément) a publié des travaux sur les changements d'orientation et de position d'équilibre et les modifications visuelles que cela entraîne chez les humains¹⁶⁰. L'objectif déclaré de l'étude était de comparer les effets d'une exposition répétée à des déplacements angulaires et les effets d'une exposition continue à des changements d'orientation à différentes fréquences sur

157. WE Collins [1973] Habituation of vestibular response: an overview. Proceedings of Fifth Symposium on the Role of the Vestibular Organs in Space Exploration, NSAS SP-314, 157-191

158. S Mori & N Katayama [2001] Stability in velocity of otolith-ocular reflex with different stimulus frequencies during step-mode linear acceleration, Environmental Medicine, 45, 20-22

159. SC Ahn et al [2000] Short-term vestibular responses to repeated rotations, Journal of Vestibular Research, 10, 17-23

160. G Clément et al [2002] Perception of tilt and ocular torsion of normal human subjects during eccentric rotation, Otology & Neurotology, 23, 958-966

161. U Buttner & W Waespe [1981] Vestibular nerve activity in the alert monkey during vestibular and optokinetic nystagmus, Experimental Brain Research, 41, 310-315

162. C Fernandez & JM Goldberg [1971] Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system, Journal of Neurophysiology, 34, 661-675

le VOR chez les chats, alors que ce genre d'information peut facilement être obtenue sur des humains volontaires.

Depuis les années soixante-dix, on a beaucoup utilisé les chats dans des expériences sur le rôle de l'appareil vestibulaire, et il s'agit d'une recherche fondamentale plutôt que d'une recherche qui présenterait un intérêt sur le plan médical. Cela fait au moins trente ans que l'on utilise aussi des primates non humains dans des recherches sur l'équilibration^{161 162}. On ne voit pas quelle information applicable à l'humain pourrait être obtenue en procédant à de telles expérimentations sur des chats ou sur d'autres espèces, surtout si l'on tient compte du degré de souffrance ainsi infligé.

G Clément et al [2002] Comparison between habituation of the cat vestibulo-ocular reflex by velocity steps and sinusoidal vestibular stimulation in the dark, *Experimental Brain Research*, 142, 259-267

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO DIX – Le développement des cellules cérébrales qui utilisent la 5-hydroxytryptamine comme neurotransmetteur, chez le chaton en croissance.

Lieu : Université Claude Bernard, Lyon ; Shiga University of Medical Science, Otsu, Japon et Fujita Health University, Aichi, Japon

Financement : INSERM, France, et Ministère de l'Education, de la Science, du Sport et de la Culture, Japon

Objet de la recherche

Localiser, dans des zones particulières du cerveau des chatons, certaines classes de cellules nerveuses susceptibles de produire un neurotransmetteur, la 5-hydroxytryptamine (5-HT) à partir d'une substance précurseur, le 5-hydroxytryptophane, et tracer ces cellules au cours de la croissance du chaton.

Les expérimentations

Les cellules du cerveau et des fibres nerveuses, dans tout l'organisme, transmettent des messages et contrôlent diverses fonctions au moyen de substances chimiques appelées les neurotransmetteurs. Le rôle des cellules nerveuses qui contiennent le neurotransmetteur 5-hydroxytryptamine (5-HT) a été mis en évidence dans divers processus, entre autres le sommeil et l'anxiété.

Les auteurs ont étudié le délai de formation des processus biochimiques produisant la 5-HT dans certaines localisations du cerveau chez des chatons âgés de un à 30 jours. On a utilisé quarante chatons des deux sexes et on les a divisés en quatre groupes. Le premier groupe a reçu une dose de tryptophane (100 mg /kg du poids corporel), une molécule utilisée par l'organisme pour produire la 5-HT, associée à un inhibiteur de la monoamine oxydase, la pargyline (MAOI, 20 mg /kg) par injection dans la cavité corporelle.

La MAO intervient dans la décomposition de substances actives telles que la 5-HT, aussi la pargyline doit-elle ralentir l'action de la MAO produite naturellement. Le deuxième groupe a reçu de la 5-HTP (20 mg /kg), (c'est en cette substance que se transforme le tryptophane dans le cerveau) additionnée de MAOI à 20 mg /kg, par injection. Le troisième groupe a reçu de la MAOI seule (20 mg /kg), par injection. Le quatrième groupe a reçu par injection de la saline : il s'agissait d'animaux utilisés comme groupe témoin, ne subissant pas d'expérimentations et ne recevant aucune des molécules considérées comme importantes dans les cellules nerveuses étudiées. Chacun des quatre groupes était constitué de chatons âgés de 1, 3, 5, 7, 15 et 30 jours.

Quatre-vingt-dix minutes après l'administration des quatre traitements, les chatons ont été tués au moyen d'une anesthésie profonde et préparés pour l'ablation du cerveau. On a ensuite découpé et teinté le cerveau de chaque animal afin de localiser les cellules nerveuses et leurs molécules constitutives présentant un intérêt pour l'étude.

Les résultats

Chez les chatons âgés de un à sept jours, on a constaté la présence de cellules nerveuses contenant de la 5-HT dans des zones du cerveau comme cela avait été décrit vingt ans auparavant¹⁶³. L'injection de 5-HTP et de MAOI a provoqué une augmentation du nombre de cellules nerveuses contenant la 5-HT dans toutes les régions du cerveau – ce qui n'a pas été observé chez les chatons âgés de plus d'un mois. Certaines zones du cerveau présentaient davantage de cellules contenant de la 5-HT chez les chatons âgés de plus de 15 jours que chez les chatons plus jeunes. L'injection de tryptophane additionné de MAOI n'a pas produit ce profil de distribution de la 5-HT. Les auteurs font remarquer que la distribution de la 5-HT est spécifique à l'espèce et que les chatons présentent une distribution de ces cellules très similaire à celle du chat adulte¹⁶⁴. Les rats présentent une progression similaire avec le développement, les jeunes (après le 19e stade) présentant une distribution des cellules contenant la 5-HT que l'on peut retrouver chez les animaux adultes.

L'impact sur les chats

Aucune information n'est fournie sur les conditions d'hébergement des chatons ni sur les effets que les diverses injections ont pu avoir sur le bien-être de l'animal. Il est évident que ces recherches auront été une source de stress si les chatons se sont retrouvés séparés de leur mère pendant des périodes prolongées. L'utilisation de 40 chatons dans une étude relevant de la recherche fondamentale est à la fois un abus, en ce qui concerne le nombre, et une chose injustifiable.

Critique de la recherche

Les résultats de cette recherche ne présentent aucun intérêt d'un point de vue médical. Les auteurs déclarent que le schéma de la localisation du neurotransmetteur dépend de l'espèce, et ils ajoutent : « chez le chat adulte comme chez le chaton, nous n'avons pas pu trouver de cellules immunoréactives à la 5-HT dans les groupes de cellules DMH. Cette différence est probablement imputable à la différence qui existe d'une espèce à une autre dans les systèmes d'assimilation libre de 5-HT de ces cellules ». Si l'on veut obtenir des données pertinentes d'un point de vue médical, il est possible d'utiliser des tissus humains post-mortem, et il est possible de tracer les variations biochimiques de la localisation du neurotransmetteur dans le temps depuis la naissance.

K Kitahama et al [2002] 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) uptake and decarboxylation in the kitten brain, *Journal of Neural Transmission*, 109, 683-689

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO ONZE – Mouvements des yeux et variations du champ visuel

Lieu : CNRS - Collège de France, Paris

Financement : Human Capital & Mobility Grant de la Commission de l'Union Européenne

Objet de la recherche

Comprendre comment les chats suivent des yeux des objets en déplacement rapide qui leur sont présentés. On a utilisé des chats qui n'étaient ni dressés ni préparés, on leur a immobilisé la tête et on a enregistré les mouvements de rotation de leurs yeux à l'aide de ressorts en acier inoxydable implantés dans leurs orbites. Personne n'a tenté de justifier ces expérimentations d'un point de vue médical.

¹⁶³. Y Takeuchi et al [1982] Immunohistochemical demonstration of the distribution of serotonin in the brainstem of the rat and cat, *Cell & Tissue Research*, 224, 247-267

¹⁶⁴. Y Takeuchi et al [1982] op cit

Les expérimentations

Les animaux qui chassent ont besoin d'être capables d'assurer le suivi visuel complexe d'une proie ou d'un autre objet de leur environnement. Les yeux doivent pouvoir bouger en fonction de variations réelles ou probables d'éléments du champ visuel : les chats et autres animaux intelligents peuvent par exemple prévoir l'endroit où une proie va apparaître ou par lequel elle va passer, et cette activité sollicite le globe oculaire qui doit permettre de scruter, de viser et de prévoir des mouvements.

Les auteurs ont utilisé quatre chats adultes. L'implantation du fil métallique pour le traçage des mouvements du globe oculaire et le dispositif de contention de la tête ne sont pas décrits en détail dans le rapport. Au cours de l'opération chirurgicale, on a utilisé comme anesthésiques la Kétamine et le Propofol, mais on ignore si des analgésiques post-opératoires ont été utilisés. Pas moins de deux semaines avant les séances d'enregistrement, on avait implanté sur chaque animal des fils d'acier inoxydable sous les muscles du globe oculaire. On avait fait en sorte que ces fils forment une boucle autour du globe oculaire, afin d'enregistrer les mouvements de l'œil en réaction à une stimulation visuelle. Les extrémités libres des fils avaient été acheminées sous la peau jusqu'à un connecteur. En même temps, on avait enchâssé trois boulons dans une couronne de ciment dentaire fixée sur le dessus du crâne dénudé de l'animal. Ces boulons permettaient à l'expérimentateur d'immobiliser la tête du chat pour les besoins de l'enregistrement. Le corps et les membres de chaque animal étaient enfermés dans un sac en tissu fermé au moyen d'un bandage élastique lâche. Chaque expérimentation durait jusqu'à deux heures et on entretenait l'attention de l'animal à l'aide de nourriture.

Les signaux provenant des boucles métalliques des globes oculaires étaient captés par un dispositif magnétique placé sur la tête du chat. Les mouvements du globe oculaire étaient enregistrés sous forme de variations du champ magnétique sur la tête du chat.

Les résultats

Les expérimentations ont permis de faire deux observations : premièrement, chez ces chats qui n'avaient pas été entraînés, on a observé tantôt un balayage d'interception (saccade) en direction de la cible, mais dans un sens opposé à son déplacement, tantôt un traçage dans la direction du déplacement. Les auteurs soulignent que les mouvements oculaires de ces animaux non préparés étaient complexes, et consistaient souvent à effectuer une série de saccades pour diriger le regard du chat, qui suivait l'objet en mouvement. Ces mouvements de balayage des yeux étaient tantôt simples tantôt constitués d'étapes séparées par un léger glissement.

Chez tous ces chats, on a aussi constaté des mouvements oculaires prédictifs de recherche : ils étaient capables de faire des choix, ce qui indiquait une activité de calcul par le cerveau de l'endroit où un objet pourrait apparaître dans le champ visuel. Ce calcul dépendait de la position initiale de l'objet et de la position initiale de l'œil. Les auteurs établissent un lien entre les diverses mesures du mouvement oculaire observé et des zones du cerveau vraisemblablement impliquées, d'après des travaux antérieurs réalisés sur des chats, sur des primates et sur des humains volontaires.

L'impact sur les chats

La probabilité que ces animaux aient souffert du stress est très forte, même si les chercheurs affirment que les animaux opérés « se sont facilement adaptés à la contrainte ». Les chats restent impassibles et se tiennent souvent tranquilles lorsqu'ils souffrent d'une douleur ou lorsqu'ils connaissent des degrés de stress constants. On peut ajouter que ces boucles d'acier placées autour de l'œil sont source de sensations désagréables et très probablement de douleurs. Par ailleurs, le fait de maintenir les animaux en contention pendant des périodes allant jusqu'à deux heures implique aussi un stress et une angoisse considérables. La douleur qu'entraîne le contact des aspérités rend nécessaire une analgésie : or le rapport ne donne aucune information sur le contrôle de la douleur.

Critique de la recherche

Les auteurs n'ont tenté d'apporter aucune justification d'ordre médical ou humain aux recherches qu'ils ont entreprises. Les expérimentations dont il est rendu compte ne font qu'accroître la masse d'informations fondamentales accumulée au cours de ces trente dernières années concernant le système visuel des chats. On savait déjà, grâce à des expériences sur des humains volontaires, que certains mouvements oculaires très particuliers permettent de capter des détails du champ visuel et que ces mouvements des yeux mettent en jeu des éléments prédictifs – en fait, l'un des auteurs, S. Ron, s'est déjà employé à rechercher de telles informations sur des humains volontaires^{165 166}.

Il est de plus en plus souvent possible de recourir à des techniques perfectionnées d'enregistrement vidéo et de simulation sur ordinateur, ainsi qu'au scannage des fonctions cérébrales au cours d'exercices visuels sur des sujets humains pour obtenir des données utiles, sans utilisation des animaux et sans recours à des méthodes invasives et stressantes. Ainsi, par exemple, Jampel et Shi ont utilisé une mini caméra vidéo fixée sur la tête du sujet à l'aide d'un bandeau, ainsi qu'une source lumineuse assortie d'une fibre optique, en association avec des algorithmes informatiques mis au point avec précision, afin de mesurer le mouvement compensatoire de l'œil humain en réaction à des changements d'orientation de la tête¹⁶⁷.

Il est possible d'étudier chez l'être humain l'orientation oculaire selon le mouvement et les structures cérébrales responsables, à l'aide d'algorithmes sophistiqués et de techniques de scannage^{168 169}. Par ailleurs, il existe un certain nombre de différences d'une espèce à une autre dans la manière dont l'information visuelle est captée et interprétée, ainsi par exemple on sait depuis les années soixante-dix que les chats présentent certaines différences évidentes par rapport aux primates, dans le mouvement de leurs yeux et dans la manière dont ils suivent des yeux une cible¹⁷⁰. C'est pourquoi il est évident que si l'on veut comprendre comment fonctionne la perception visuelle chez l'être humain, c'est l'être humain qui constitue le meilleur terrain d'expérimentation.

F Klam et al [2001] Predictive elements in ocular interception and tracking of a moving target by untrained cats, *Experimental Brain Research*, 139, 233-247

Les deux études de cas qui suivent concernent la recherche sur le sommeil. Un certain nombre d'animaux manifestent des signes montrant que comme l'être humain, ils dorment. Chez l'insecte le plus largement étudié, l'abeille, on observe des signes caractéristiques du sommeil, alors que du point de vue de l'évolution cette espèce est très éloignée de l'être humain. L'abeille se repose la nuit pendant six à huit heures, et souvent elle bascule sur le côté et ne réagit plus¹⁷¹. Nous savons tous que des animaux de compagnie comme les chats et les chiens dorment. En France, malgré la présence de volontaires humains pour la compréhension du sommeil et du rôle du cerveau dans ce processus, le chat reste l'espèce de prédilection pour réaliser des expériences douloureuses et très stressantes. Malheureusement, depuis un grand nombre d'années, l'Université Claude Bernard maintient cette tradition.

Deux des auteurs des études de cas qui suivent travaillent depuis les années soixante-dix sur le sommeil et sur l'éveil chez les chats en utilisant des méthodes très stressantes pour les animaux, qui consistent à

165. S Ron et al [1989] Use of target velocity in saccadic programming, *Brain & Behaviour Evolution*, 32, 85-89

166. CE Kimet al [1997] Accuracies of saccades to moving targets during pursuit initiation and maintenance, *Experimental Brain Research*, 113, 371-377

167. RS Jampel & DX Shi [2002] The absence of so-called compensatory ocular counter-torsion: the response of the eyes to head tilt, *Archives of Ophthalmology*, 120, 1331-1340

168. P van Donkelaar et al [2002] Eye-hand interactions differ in the human premotor and parietal cortices, *Human Movement Sciences*, 21, 377-386

169. JD Connolly et al [2002] Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set, *Nature Neuroscience*, 5, 1345-1352

170. C Evinger & AF Fuchs [1978] Saccadic, smooth pursuit, and optokinetic eye movements of the trained cat, *Journal of Physiology*, 285, 209-229

171. W Kaiser [1988] Busy bees rest too behavioural and electromyographical signs of sleep in honey bees, *Journal of Comparative Physiology, A*, 163, 565-584

leur infliger de longues périodes de privation du sommeil et aussi à leur injecter des produits et des substances chimiques ayant une fonction putative de transmetteur. Le profit que l'on est censé pouvoir tirer de ces études pour comprendre les perturbations du sommeil chez l'être humain est très douteux.

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO DOUZE – Effets de certains produits sur le système du sommeil chez des animaux privés de sommeil

Lieu : INSERM, U480, Université Claude Bernard, Lyon et Laboratoire L. Lafon, Maisons-Alfort

Financement : Laboratoire L. Lafon, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Unités 52 & 480), et Université Claude Bernard, Faculté de Médecine

Objet de la recherche

Au moyen de périodes prolongées de privation de sommeil, on a étudié les effets de l'amphétamine et du modafinil sur le cycle du sommeil et de la veille chez des chats. Il a été affirmé que cette étude permettrait d'en savoir davantage concernant les effets de ces deux produits sur le maintien de l'état de veille chez des animaux privés de sommeil.

Les expérimentations

On a utilisé six chats des deux sexes. On a implanté des électrodes aux animaux par chirurgie, afin de procéder à des enregistrements à partir de deux régions du cerveau – dont on sait depuis longtemps qu'elles sont impliquées dans divers aspects du sommeil et de l'éveil. Des électrodes ont également été implantées pour enregistrer l'activité des muscles et des yeux, laquelle varie au cours des différentes phases du cycle du sommeil et de l'éveil. Par ailleurs, on a implanté un dispositif d'enregistrement de la température dans une autre région du cerveau de ces chats. Dix jours après cette intervention chirurgicale, réalisée sous anesthésie au penthiobarbital, les animaux ont été placés dans une cage faiblement éclairée, dans un environnement peu bruyant, à une température maintenue à 24-26 degrés Celsius et nourris quotidiennement. On a alors procédé aux enregistrements de façon ininterrompue pendant quatre jours.

La privation de sommeil a été obtenue au moyen d'une technique que les auteurs utilisent depuis au moins trente ans^{172 173}. Elle consiste à placer le chat sur une petite île au milieu d'un réservoir d'eau peu profond, la surface de l'île étant presque au niveau de la surface de l'eau. Lorsque le chat essaye de dormir, il s'affaisse et touche alors l'eau. Cela le réveille, et à chaque fois qu'il essaye de dormir, il est ainsi réveillé. A l'aide de cette technique, les auteurs ont privé les chats de sommeil pendant des périodes de 18 heures. Dans l'étude, on dit que cet état de privation du sommeil engendre une « pression du sommeil ». Les chats qui sont privés de sommeil pendant de longues périodes ont tendance à dormir davantage par la suite.

On a constitué trois groupes de chats expérimentés, parmi lesquels un groupe recevant du modafinil (5 mg /kg du poids corporel), un groupe recevant de l'amphétamine (1 mg /kg du poids corporel) et le troisième recevant un placebo. Le modafinil est un produit utilisé depuis 15 ans en médecine clinique, qui réveille les humains aussi bien que les chats¹⁷⁴. De même, l'amphétamine est un produit utilisé depuis de nombreuses années comme stimulant psychique qui réduit le besoin de dormir chez les animaux que l'on prive de sommeil, les humains y compris. L'intention était de voir si l'un ou l'autre de ces produits maintenait éveillés les chats endormis, et d'étudier l'activité cérébrale accompagnant le traitement et la récupération du sommeil manqué.

On a enregistré l'activité du cerveau, des muscles et des yeux chez les chats des trois groupes.

172. M Jouvét & J Renault [1966] Persistence of insomnia after lesions of the raphe in the cat, C. R. Seances Soc. Biol. Fil., 160, 1461-1465

173. M Jouvét [1982] Hypnogenic indolamine-dependent factors and paradoxical sleep rebound, Sleep, 2-18

174. JS Lin et al [1992] Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat, Brain Research, 591, 319-326

Les résultats

Comme on pouvait s'y attendre, on a observé chez les animaux privés de sommeil une série d'activités cérébrales liées à la diminution de l'éveil et au désir de dormir : l'un des auteurs avait déjà rapporté ces observations chez le chat il y a vingt ans¹⁷⁵. On a constaté que le modafinil gardait ces animaux éveillés : qu'ils restaient alertes et attentifs (un état directement observable et également releuable dans les enregistrements de phénomènes ondulatoires spécifiques du cerveau). Cela n'a rien de bien surprenant, le produit ayant été développé et testé chez diverses espèces y compris l'être humain en tant que moyen de faire diminuer la narcolepsie (un état clinique de sommeil chronique). L'amphétamine, dont l'effet est bien connu, a induit un état d'insomnie mais a fait croître l'état d'éveil, et les chats traités ont présenté « des signes d'excitation comportementale ». Les chats auxquels ce produit avait été administré ont eu aussi besoin de périodes de sommeil plus longues à la suite des expérimentations, pour pouvoir récupérer le sommeil dont ils avaient été privés.

L'impact sur les chats

Les chats que l'on empêche de dormir sont évidemment soumis à un stress, la méthode utilisée pour les priver de dormir consistant à les mettre en contact avec l'eau, une chose que ces animaux ne supportent pas lorsqu'ils essayent de dormir. Ces chats ont subi une intervention chirurgicale dans le cerveau, et aucune information n'est donnée concernant une éventuelle analgésie pour les zones lésées. On a administré aux chats deux produits actifs dont des effets secondaires ont été observés par le passé. En ce qui concerne le modafinil, les effets secondaires observés chez les humains sont les suivants : nausées, douleurs abdominales, perturbations gastro-intestinales et troubles cardiaques¹⁷⁶. Les auteurs signalent que les amphétamines provoquent une excitation comportementale notable chez les chats, les rats et les humains, et l'on sait que ces produits induisent aussi des états psychotiques (chez les humains comme chez d'autres espèces animales).

Critique de la recherche

Comme le déclarent les auteurs, une grande partie des données obtenues lors de cette étude ont valeur de confirmation, et lorsque des données sont nouvelles, elles ont le caractère de l'évidence. Selon les auteurs, les résultats « ...indiquent que le modafinil est efficace contre la somnolence et l'hypersomnie et ne provoque pas par la suite un sommeil accru, et laissent penser que le profil pharmacologique du modafinil est différent de celui des amphétamines ». Pourtant, cela fait des années que ce produit est prescrit pour les troubles du sommeil, et l'un des auteurs (Lin) avait publié il y a dix ans des données concernant les chats qui allaient dans ce sens¹⁷⁷. D'autres chercheurs (y compris l'un des auteurs de cette étude) sont aussi arrivés à des conclusions semblables en utilisant d'autres espèces¹⁷⁸ ¹⁷⁹. Il n'y a pas de justification scientifique à répéter de telles expérimentations sur diverses espèces alors que les données concernant les humains existent – surtout pour les produits utilisés dans cette étude.

J S Lin et al [2000] Effects of amphetamine and modafinil on the sleep/wake cycle during experimental hypersomnia induced by sleep deprivation in the cat, *Journal of Sleep Research*, 9, 89-96

175. M Jouvet [1982] op cit

176. British National Formulary, March 1999, BMA/Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

177. J S Lin et al [1992] op cit

178. M Touret et al [1995] Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamines in the rat, *Neuroscience Letters*, 189, 43-46

179. DM Edgar et al [1994] Modafinil promotes EEG wake without intensifying motor activity in the rat, *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology*, 72, 362

ÉTUDE DE CAS NUMÉRO TREIZE – L’activité de certaines cellules identifiées dans le cerveau et leur rôle dans les cycles de sommeil et d’éveil

Lieu : INSERM, U480, Université Claude Bernard, Lyon et Ecole universitaire de dentisterie, Tokushima, Japon

Financement : INSERM, U480

Objet de la recherche

Identifier certaines populations de cellules nerveuses dans le cerveau des chats et décrire l’activité de ces cellules au cours du sommeil et à l’état de veille chez des animaux libres de leurs mouvements. Cette recherche n’est pas censée avoir une quelconque application dans le domaine médical.

Les expérimentations

Certaines régions du cerveau présentent des phénomènes électriques caractéristiques – qu’il s’agisse d’activité ou d’absence d’activité – au cours du sommeil comme à l’état de veille. C’est, dans une large mesure, à partir des travaux de l’une des équipes dont l’auteur a fait partie que l’on observe ces phénomènes chez les chats, depuis les années soixante-dix.

Dans les expérimentations rapportées dans cette étude, on a utilisé huit chats adultes. Il n’est pas précisé s’ils étaient des deux sexes. Des électrodes, constituées de fils d’acier réunis en faisceaux, ont été implantées dans le cerveau des chats pour enregistrer l’activité électrique. Deux autres électrodes en fils d’acier ont été mises en place de manière à assurer une stimulation électrique de certaines zones du cerveau. Les électrodes destinées à l’enregistrement et à la stimulation ont été placées en différentes zones du cerveau du chat – des régions dont des études antérieures avaient montré qu’elles étaient impliquées dans divers aspects du sommeil et de l’éveil.

Des recherches antérieures ont indiqué que les cellules de certaines régions particulières du cerveau du chat, qui semblent être liées au sommeil et à l’éveil, formaient deux populations distinctes en fonction de leur activité électrique et du neurotransmetteur qu’elles utilisaient : soit la choline acétyle (ce sont les cellules cholinergiques) soit la 5-HT, la noradrénaline, l’histamine ou l’adrénaline (ce sont les cellules non cholinergiques). Pendant les expérimentations, les animaux n’étaient pas contraints.

On a administré aux chats, par injection intraveineuse, l’un des deux produits. Il s’agissait de la 5-méthoxy-N,N-diméthyltryptamine (5-MeODMT) et de la clonidine hydrochloride. On a choisi ces produits parce que la 5-MeODMT est un agoniste de la 5-HT_{1A} (la 5-HT est une substance chimique du cerveau connue pour être impliquée dans le sommeil et la veille, et la 5-MeODMT semble amplifier les réactions provoquées par la 5-HT dans les cellules dotées d’un type spécifique de récepteur de la 5-HT). La clonidine est un agoniste de l’alpha 2 adrénergique, elle peut donc amplifier les réactions dans ces cellules nerveuses qui utilisent comme neurotransmetteur l’adrénaline.

À l’issue des expérimentations, les chats ont été tués (selon une méthode non précisée) et l’on a suivi le chemin et la localisation finale des diverses électrodes en sectionnant le cerveau de chacun de ces animaux. Par ailleurs, on a pratiqué des sections teintées du cerveau afin d’identifier les neurotransmetteurs contenant les divers groupes de cellules nerveuses à partir desquels les enregistrements avaient été faits.

Les résultats

Les données ont été obtenues au moyen d’enregistrements de l’activité électrique des 84 cellules situées dans les régions inférieures du cerveau, c’est-à-dire la moelle. On a fait des enregistrements à partir des cellules muettes (caractérisées par l’absence de décharges électriques) au cours de ce que l’on appelle la phase de sommeil paradoxal (on parle de neurones PS-off). Ces cellules PS-off deviennent actives lorsque le chat est éveillé et elles présentent différents types d’activité électrique au cours du sommeil léger et du sommeil paradoxal.

Les auteurs ont constaté qu’un certain nombre de neurones PS-off semblaient présenter un type de sensibilité au neurotransmetteur différent de celui qui avait été décrit antérieurement. Les

auteurs évoquent certains des phénomènes électriques observables dans cet ensemble de cellules nerveuses qui n'est pas le même selon le type de sommeil en cours (léger ou paradoxal).

L'impact sur les chats

Aucune information n'est donnée sur les conditions d'hébergement et de manipulation des chats. Il n'est pas davantage fait mention d'une éventuelle analgésie post-opératoire. Les deux produits utilisés ont de bonnes chances de provoquer des effets secondaires dont cette publication ne fait pas état. Les auteurs ont déclaré que la 8-OH-DPAT, un agoniste sélectif de la 5-HT_{1A}, n'avait pas été utilisée dans la présente étude, étant donné que «...une étude préliminaire a montré que l'administration de 8-OH-DPAT induisait une agitation comportementale notable chez les animaux». La clonidine, un médicament prescrit en médecine humaine pour divers troubles, présente un certain nombre d'effets secondaires inventoriés : dépression, rétention de liquide, vertiges, maux de tête, insomnies et nausée.

Critique de la recherche

Cette étude, de même que la douzième étude de cas, relate des recherches entreprises depuis les années soixante-dix¹⁸⁰ ¹⁸¹. Depuis, on a rassemblé une grande quantité de données concernant l'identification des régions du cerveau impliquées dans le sommeil et dans l'éveil, les types de phénomènes électriques qui caractérisent les cellules nerveuses de ces régions et les molécules susceptibles de jouer un rôle en tant que neurotransmetteurs¹⁸².

Une fois que l'on a caractérisé un ensemble de cellules, d'autres recherches restent encore possibles pour comprendre comment ces cellules communiquent entre elles et comment cela peut déboucher sur une forme ou une autre de compréhension de la biologie du sommeil. Malgré trente ans de recherches, principalement sur des rats et des chats, le champ des possibles, dans l'utilisation de créatures sensibles pour découvrir ce qui se produit durant le sommeil, semble illimité. Comme le déclarent les auteurs, « L'activité des neurones médulleux, aussi bien adrénérgiques que noradrénérgiques, au cours du cycle du sommeil et de l'éveil, demeure inconnue à ce jour et sera un sujet important pour des études futures ». Ils ajoutent que les travaux en question « ...ouvrent la possibilité de multiples interactions entre les neurones PS-on et les neurones PS-off monoaminérgiques et non monoaminérgiques ». Mais quelle peut bien être l'utilité pour les humains, à supposer qu'il y en ait une, de ces recherches toujours plus poussées ?

Comme cela a été souligné dans la critique de l'étude de cas numéro douze, il est aujourd'hui possible de recourir à des techniques d'imagerie non-invasives et performantes pour en savoir davantage sur le sommeil chez des humains volontaires. Compte tenu des différences qui existent entre les espèces¹⁸³ et de considérations d'éthique et de compassion, c'est l'être humain qui constitue le sujet de choix pour des études un tant soit peu pertinentes qui permettraient de mieux comprendre les aspects normaux ou cliniques du sommeil chez les humains¹⁸⁴ ¹⁸⁵ ¹⁸⁶.

K Sakai et N Kanamori [1999] Are there non-monoaminergic paradoxical sleep-off neurons in the brainstem? Sleep Research Online, 2, 57-63

180. M Jeannerod & K Sakai [1970] Occipital and geniculate potentials related to eye movements in the unanaesthetized cat, *Brain Research*, 19, 361-377

181. K Sakai et al [1973] Eye movements and hippocampal theta activity in cats, *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 34, 547-549

182. K Sakai a publié dix articles entre 1999 et 2001 sur les neurotransmetteurs susceptibles d'être impliqués dans les phénomènes liés au sommeil et à l'éveil chez le chat. Un grand nombre d'autres études proviendront d'autres équipes de recherche en Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

183. D Wagner et al [2000] Distribution of hypocretin-containing neurons in the lateral hypothalamus and C-fos-immunoreactive neurons in the VLPO, *Sleep Research Online*, 3, 35-42

184. P Krosgaards-Larsen et al [2002] Specific GABA(A) agonists and partial agonists, *Chemical Record*, 2, 419-430

185. DL Robilliard et al [2002] The 3111 Clock gene polymorphism is not associated with sleep and circadian rhythmicity in phenotypically characterized human subjects, *Journal of Sleep Research*, 11, 305-312

186. M Tashiro et al [2002] Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain, *Life Sciences*, 72, 409-414

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le commerce des chats et des chiens destinés aux laboratoires et leur utilisation dans des expérimentations engendrent inévitablement des douleurs et des souffrances – chez des animaux qui sont des compagnons loyaux des humains depuis des millénaires. Ces expériences sont moralement indéfendables, et lorsque les résultats sont censés déboucher sur une application pour les humains, elles sont scientifiquement douteuses.

One Voice mène une campagne contre l'utilisation des chats et des chiens dans la recherche et dans les procédures de test – afin de faire cesser la politique de deux poids et deux mesures permettant de faire souffrir et de tuer nos compagnons dans des laboratoires, alors qu'en réalité nous avons le devoir de les soigner et de les protéger.

C'est dans le cadre de sa campagne que One Voice a produit le présent rapport, qui relate la souffrance des chats et des chiens et qui énonce des arguments forts contre le fait de les soumettre à ces expériences.

One Voice appelle aujourd'hui le gouvernement à faire cesser ces expérimentations.

A titre de mesures transitoires, avant que cet objectif puisse être atteint, nous réclamons du gouvernement l'action suivante :

- **Mettre en œuvre, coordonner et financer d'urgence un véritable projet national de développement des méthodes substitutives de recherche et de tests.**
- **Éduquer les scientifiques et les organismes financeurs au besoin vital d'appliquer en permanence la règle des Trois R.**
- **Interdire immédiatement l'utilisation des chats et des chiens dans la recherche fondamentale (celle dont la motivation est la curiosité) ainsi que dans les expérimentations menées dans un objectif éducatif ou de formation.**
- **Imposer des contrôles rigoureux pour empêcher que les chats et les chiens ayant connu la compagnie et les soins des humains ne terminent pas leurs jours, leur confiance trahie, dans un laboratoire.**
- **Interdire l'importation de chiens et de chats en provenance de pays extérieurs à l'Union Européenne et au Conseil de l'Europe, afin d'éviter les souffrances causées par leur transport.**
- **Augmenter le nombre d'inspecteurs vétérinaires afin d'assurer au maximum les soins et le bien-être des animaux, notamment les chats et les chiens, dans les établissements qui les élèvent, les vendent ou les utilisent.**
- **Mettre en place des comités d'éthique institutionnalisés et obligatoires, comprenant des spécialistes du bien-être animal et des Trois R, des connaisseurs en matière d'éthique et des profanes ainsi que des chercheurs, pour évaluer à l'avance l'opportunité des expérimentations et les garder sous contrôle et pour minimiser le nombre d'animaux utilisés et le niveau de souffrance qu'ils subissent.**

Les organisations qui financent les expérimentations sur les chats et les chiens (ainsi que sur les autres animaux) ont aussi des responsabilités à assumer.

En attendant la fin des expérimentations sur les chats et les chiens, One Voice demande aux organismes qui financent la recherche :

- **De transférer les ressources de l'expérimentation animale vers le développement et la mise en œuvre de méthodes substitutives.**
- **De demander spécifiquement aux scientifiques qui participent à l'allocation des fonds de rendre compte des mesures prises par les postulants pour mettre en application la règle des Trois R.**

- De refuser d'octroyer des fonds pour les travaux des scientifiques qui utilisent une quantité excessive d'animaux ou qui ne montrent pas dans leurs dossiers de demande de fonds la manière dont ils comptent appliquer la règle des Trois R.
- De refuser d'octroyer des fonds pour les travaux des scientifiques qui ne précisent pas, dans les articles qu'ils publient, où ils se sont procurés leurs chats et leurs chiens, ou qui ne précisent pas les quantités d'animaux utilisés et les produits analgésiques et anesthésiques administrés (le cas échéant).