

Chapitre 2 : Classification des animaux de laboratoire

1- Classifications des modèles animaux

Les modèles animaux employés en recherche biomédicale, et particulièrement ceux qui servent à l'étude des maladies et autres affections touchant les humains, peuvent être classifiés comme suit :

1-1- Modèles spontanés ou « naturels »

Il s'agit de modèles animaux chez lesquels des maladies ou des affections d'origine naturelle sont identiques à celles que l'on retrouve chez l'humain. Le diabète, l'hypertension, l'arthrite et les immunodéficiences en sont quelques exemples. On a caractérisé et conservé des centaines de souches d'animaux atteints de maladies héréditaires.

1-2- Modèles expérimentaux

Il s'agit de modèles chez lesquels les scientifiques reproduisent expérimentalement une affection ou une maladie. Par exemple, la streptozotocine est une substance chimique qui permet de provoquer le diabète en endommageant les cellules productrices d'insuline dans le pancréas; il est également possible de provoquer un certain type de cancer à l'aide d'un cancérigène chimique ou de déclencher un accident vasculaire cérébral de façon chirurgicale.

1-3- Modèles génétiquement modifiés

Il s'agit d'un groupe particulier de modèles animaux dont on a manipulé le code génétique pour provoquer la maladie à étudier. Ces modèles sont créés par l'insertion d'un ADN étranger ou par le remplacement ou la neutralisation ("knock-out") de certains gènes dans le génome des animaux. Ils permettent par exemple l'étude du fondement génétique de certaines maladies, la susceptibilité ou la résistance à celles-ci.

1-4- Modèles négatifs

Certains animaux sont résistants à une affection ou une maladie donnée. En étudiant les causes de cet état, on peut trouver des indices sur la résistance à la maladie et ses fondements physiologiques. Par exemple, certaines souches de souris sont résistantes à certains agents infectieux tandis que d'autres y sont sensibles.

1-5- Modèles orphelins

Il s'agit de modèles animaux présentant des affections apparaissant naturellement chez un animal et pour lesquelles il n'existe pas d'équivalent chez l'humain. Autrefois, la tremblante du mouton entraînait dans cette catégorie, mais cette maladie constitue maintenant un modèle utile pour l'étude des encéphalopathies spongiformes humaines dont on entend si souvent parler (ESB ou « maladie de la vache folle » ainsi que de l'encéphalopathie des cervidés qui touche les cerfs).

2- Limites d'un modèle :

2.1. Connaissance indispensable de la biologie comparée et de la pathologie comparée des différentes espèces d'animaux de laboratoire

- _ Anatomie
- _ Physiologie
- _ Aspects techniques de l'élevage
- _ Hébergement
- _ Médecine et chirurgie vétérinaire
- _ Anesthésie
- _ Techniques expérimentales

2.2 .Influence des facteurs sur les résultats de la recherche faisant appel à l'utilisation des animaux

Lorsqu'ils effectuent une recherche, les chercheurs ont besoin de groupes expérimentaux et contrôlés en tous points identiques, sauf pour la variable étudiée.

Toutefois, de nombreux facteurs non expérimentaux peuvent influencer les animaux de laboratoire et, par conséquent, les résultats de l'étude. Ces facteurs devraient être identifiés et pris en compte à toutes les étapes pour éviter qu'ils brouillent les résultats expérimentaux ou accroissent la dispersion des résultats.

2.3. Facteurs non expérimentaux :

Les nombreux facteurs non expérimentaux pouvant influencer la réaction du modèle animal peuvent être regroupés comme suit :

- les facteurs liés aux animaux
- les facteurs physiques et environnementaux
- les facteurs liés à l'entretien, aux manipulations et aux soins courants
- les facteurs liés aux manipulations aux fins de la recherche

a-Facteurs liés aux animaux

Certains facteurs pouvant influencer les résultats du projet de recherche sont liés aux animaux mêmes. On peut citer les exemples suivants :

- l'âge, le sexe, l'état reproducteur
- la constitution génétique

- la flore microbienne
- les rythmes biologiques (rythmes circadiens)
- les maladies

b-Facteurs physiques ou environnementaux

Outre les facteurs liés aux animaux, il existe dans l'environnement de nombreux facteurs qui peuvent influencer la réaction des modèles animaux aux manipulations expérimentales. Ces facteurs, physiques et environnementaux, incluent :

- la température de la pièce
- l'humidité relative
- la ventilation
- l'éclairage
- le bruit
- la nourriture et l'eau
- la litière

c-Facteurs liés à l'entretien, aux manipulations et aux soins courants

De très nombreuses sources de stress peuvent influencer les processus physiologiques et biochimiques de l'animal ainsi que son comportement.

Les sources de stress liées aux manipulations et aux soins sont le transport, l'hébergement et les manipulations effectuées par le personnel de soin aux animaux ainsi que par le personnel de recherche.

d-Facteurs liés à la manipulation aux fins de la recherche

d-1- Moment et durée de la manipulation : Les paramètres biochimiques et physiologiques suivent des cycles circadiens normaux qui influencent la réaction de l'animal à l'administration de traitements ou à la prise de prélèvements selon le moment de la journée où ces manipulations sont effectuées. La prise d'échantillons multiples devrait donc se faire toujours à la même heure.

La durée des manipulations subies par chaque animal devrait également être uniformisée autant que possible. Des modifications biochimiques et hématologiques apparaissent dès que l'animal est sorti de sa cage.

d-2- Facteurs expérimentaux de stress : Par expérience, les animaux savent ce qui leur arrive lorsqu'ils sont manipulés et ils apprennent très vite en quoi consistent les procédures courantes. Si ces manipulations sont effectuées avec compétence, non seulement l'animal est moins stressé, mais il accepte beaucoup plus facilement d'être manipulé.

Pendant la période de conditionnement, les animaux devraient être soumis aux opérations courantes qui feront partie de l'expérimentation subséquente. Cet aspect est particulièrement important si

l'étude nécessite l'emploi de dispositifs spéciaux de contention tels que des colliers ou des revêtements munis de cathéters.

3. Stratégie de choix de modèles

3.1. Espèces animales :

Choix du modèle vertébré vs non vertébré :

Les animaux vertébrés sont a priori de meilleurs modèles d'étude pour l'homme. Toutefois, de nombreuses données fondamentales ont été obtenues à partir de modèles non vertébrés. Il suffit de citer la mouche *Drosophila melanogaster* qui a permis de jeter les premières bases de la génétique végétale et animale à partir d'un modèle simple ou le nématode *Caenorhabditis elegans* qui contribue à la découverte de données génétiques récentes. Le calmar, par son axone géant, a facilité la compréhension des mécanismes neurophysiologiques par les techniques de l'époque.

Bien évidemment, les données obtenues ne sont pas transposables directement à l'homme, mais elles permettent de proposer des hypothèses générales de mécanisme et de déterminisme.

Dans un souci de respect de l'éthique, ces modèles doivent être exploités au mieux afin de limiter, au maximum, l'emploi d'animaux évolués.

Choix du modèle vertébré supérieur vs non supérieur :

Pour des raisons éthiques, le choix de l'espèce favorisera toujours l'espèce la moins avancée dans le processus d'évolution des espèces, sans minimiser l'objectif principal de l'étude. En conséquence, pour des études de phénomènes biologiques fondamentaux, des modèles peu évolués seront largement suffisants, alors que dans l'investigation de certaines pathologies, il sera nécessaire de trouver une espèce animale phylogéniquement très voisine, pour pouvoir reproduire la maladie. Les primates non humains constituent de bons modèles d'études des maladies infectieuses humaines car ils sont réceptifs à la plupart des agents infectieux rencontrés chez l'homme.

3.2.Approche expérimentale (de la cellule à l'animal entier) :

Choix du modèle *in vivo* vs *in vitro* :

Les approches expérimentales *in vivo* et *in vitro* sont complémentaires dans les informations qu'elles permettent de récolter. Le choix de l'une ou l'autre sera fonction du type d'information recherché. Pour les informations du type « mécanisme d'action » comme l'effet agoniste ou antagoniste d'un médicament sur un récepteur membranaire, les études *in vitro* permettront de bien caractériser et analyser les interactions moléculaires. Lorsque l'information souhaitée est par nature synthétique comme la pharmacologie d'un médicament dans l'organisme, les études *in vivo* sont obligatoires. En effet, l'efficacité d'un médicament dépend, en partie, de son devenir dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, élimination). Les approches *in vitro* nécessitent

la plupart du temps l'euthanasie de l'animal. Il faudra veiller à l'emploi d'une méthode d'euthanasie « humaine ». Pour des raisons éthiques, il faut explorer, chaque fois que possible, l'opportunité de réaliser des prélèvements sur des animaux destinés à la consommation humaine et euthanasiés à l'abattoir. Les avantages et les inconvénients de ces deux approches expérimentales sont :

Approche *in vitro* :

Avantages :

- Analyse fine des interactions au niveau cellulaire et moléculaire (affranchissement des boucles de régulation physiologiques)
- Facilité dans la modélisation mathématique des résultats expérimentaux (faible nombre de paramètres biologiques à prendre en compte)
- Réduction possible du nombre d'animaux utilisés (multiplication du nombre de fragments d'organe prélevés sur un même animal)
- Très bonne reproductibilité des résultats
- Possibilité d'évaluer plusieurs protocoles expérimentaux sur un même organe ou fragment d'organe (série de doses, différentes conditions expérimentales consécutivement)
- Peut éviter l'utilisation d'animaux de laboratoire quand les prélèvements sont réalisés à l'abattoir

Inconvénients :

- Toujours invasif
- Nécessité d'une grande maîtrise technique pour assurer la survie des organes et conserver une réactivité reproductible dans le temps
- Aboutit automatiquement à la mort de l'animal

Approche *in vivo* :

Avantages :

- Prise en compte de l'animal dans son intégralité en respectant les boucles de régulation physiologiques
- N'aboutit pas automatiquement à la mort de l'animal (méthodes non invasives)

Inconvénients :

- Nécessité de maîtriser les effets délétères chez les animaux utilisés dans les modèles de pathologie expérimentale
- Plus grande variabilité dans les résultats expérimentaux
- Réduction difficile du nombre d'animaux utilisés (un seul résultat expérimental est obtenu par animal)