

GENES & DIALOGUE

Recherche sur les primates

Les macaques (singes rhésus) sont les primates auxquels on a le plus souvent recours dans la recherche. Plus aucune expérience invasive n'est menée depuis des années en Europe sur des grands singes, tels que gorilles, orangs-outangs et chimpanzés. On recourt tout au plus à eux dans des expériences ayant pour objet d'étudier leur comportement ou leur capacité d'apprentissage.



Dans le cadre d'expériences menées sur et avec des primates, la grande similitude de ces animaux avec l'être humain permet d'acquérir des connaissances importantes sur le fonctionnement de l'organisme humain. Cette proche parenté soulève toutefois aussi des questions éthiques importantes. En Suisse, les expériences menées sur les primates sont sévèrement réglementées.

Le point sur la question

En immunologie, neurobiologie, géro-
nologie et biologie de
la reproduction, il est
impossible de renoncer
aux essais sur les
primates. Exemples
de la neurobiologie.

En 2007, les essais ont
porté en Suisse sur
335 primates. Le prin-
cipe «Reduce» à titre
d'exemple.

Seuls quatre primates
ont subi des contraintes
sévères. Le Professeur
Rouiller explique le
principe «Refine» dans
un entretien.

Chaque expérience sur
animaux fait l'objet d'un
examen approfondi.
Le Professeur Mauron
aborde la question des
principes éthiques.

Les expériences réalisées avec des cultures cellulaires ou impliquant des animaux moins complexes, tels que mouches ou rongeurs, sont primordiales pour la recherche biomédicale. Ces modèles sont à la base des études menées sur l'organisme humain. Ils ont toutefois leurs limites. Certains domaines de la biologie humaine et de la médecine dépendent d'une importante similitude anatomique, physiologique et fonctionnelle entre l'organisme modèle et l'être humain. Les expériences utilisant des primates sont souvent la seule possibilité qui existe pour apporter des réponses satisfaisantes à un certain nombre de questions. Cela vaut tant pour la recherche fondamentale ou pour la recherche médicale appliquée.

Certains domaines de recherche – comme l'immunologie, la neurobiologie, la géro-
nologie et la biologie de la reproduction – sont inconcevables sans expériences sur les primates. La manière dont les bactéries ou les virus attaquent nos cellules et dont notre organisme y réagit sont autant de mécanismes qui ne sont le plus souvent comparables que chez les primates par rapport à l'homme. Les vaccins contre la fièvre jaune, la poliomyélite et l'hépatite B n'ont pu être développés qu'à partir des essais menés chez des primates. A l'heure actuelle, les études sur les primates fournissent une contribution incontournable dans le développement d'un vaccin contre le VIH.

Le pilier de la recherche appliquée réside dans la recherche fondamentale, laquelle a pour objectif de comprendre les mécanismes à l'œuvre dans l'organisme sain comme dans l'organisme malade. Même si la preuve d'une utilité médicale concrète est souvent difficile à apporter, la recherche médicale appliquée n'est possible que grâce aux connaissances apportées par la recherche fondamentale.

Le nombre de primates que nécessite la recherche se maintient depuis des années à un niveau minime en Suisse et représente environ 0,05 % de toutes les expériences sur animaux. De la même manière que pour tout ce qui touche à l'expérimentation animale, c'est la règle des 3R inscrite dans la loi sur la protection des animaux – à savoir Replace (remplacement), Reduce (réduction), Refine (réforme) – qui s'applique. Dans toute la mesure du possible, les chercheurs utilisent les cultures tissulaires, les méthodes in vitro et les expériences sur les rongeurs pour limiter à un minimum absolu le recours aux primates. Chaque essai doit faire l'objet d'une demande. Il faut apporter la preuve que le gain de connaissances espéré ne peut être obtenu qu'à travers des expériences menées chez les primates et qu'il est supérieur aux souffrances que va en principe endurer l'animal. Le sévère régime d'octroi d'autorisation en vigueur garantit en Suisse un niveau de qualité extrêmement élevé de la recherche menée avec des animaux.

Dr Angelika Kren
Directrice de la Fondation Gen Suisse

«En Suisse, on recourt avant tout aux primates en neurobiologie.»

Une «success-story» de la recherche suisse laisse entrevoir la possibilité d'un traitement des lésions de la moelle épinière. En l'occurrence, des mécanismes biochimiques ont été découverts dans des cultures cellulaires, puis analysés chez des rongeurs. Des essais chez les primates ont ouvert la voie à des études cliniques.

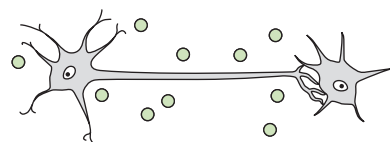
Les neurosciences étudient les aspects biologiques, médicaux et psychologiques du système nerveux. Le système nerveux central (SNC), en particulier, qui se compose du cerveau et de la moelle épinière, est d'une extrême complexité. Seul le cerveau des primates présente les régions du cerveau caractéristiques que l'on retrouve aussi chez l'être humain. Pour comprendre comment sont assimilées et traitées les informations dans le cerveau sain ou comment sont coordonnés les mouvements, il est indispensable de travailler avec des animaux que l'on peut dresser pour accomplir certaines tâches, et qui sont capables de résoudre des tâches complexes.

En Suisse, différents groupes de recherche travaillent avec des primates pour mieux comprendre les mécanismes du SNC. Ils étudient par exemple la manière dont les informations visuelles sont assimilées lors de la planification de mouvements, puis transposées en un mouvement coordonné. La connaissance approfondie de la région du cerveau où se situe cette planification et de la manière dont cela s'effectue peut servir de point de départ pour aider des personnes souffrant de lésions de la moelle épinière ou du cerveau. Des signaux que ces patients peuvent certes encore produire, mais qu'ils ne sont plus en mesure de transmettre, pourraient être captés et exécutés par l'intermédiaire d'une main robotisée.

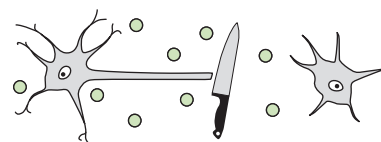
Aujourd'hui encore, les sections de la moelle continuent d'être considérées comme incurables. Les fibres nerveuses du SNC qui ont été sectionnées ne sont plus en mesure de transmettre les signaux entre le cerveau et les organes, et les fibres nerveuses lésées du SNC ne peuvent pas se régénérer. Il y a plus de 20 ans, le groupe de recherche du Professeur Martin Schwab de l'Université de Zurich découvrait une substance inhibitrice qui bloquait la croissance de cellules nerveuses en culture. Cette substance fut baptisée du nom de «Nogo A» (no go: en anglais pour «ne marche pas»). Des anticorps ont été développés, qui bloquent Nogo A (voir graphique).

Afin d'étudier l'action de ces anticorps dans l'organisme humain, certaines fibres nerveuses furent sectionnées chez des rats de telle sorte que la mobilité de l'une des pattes arrières s'en trouvait limitée. Effectivement, un traitement par ces anticorps entraîna la repousse des fibres nerveuses, et par là même une amélioration de la mobilité. Le groupe de recherche du Professeur Eric Rouiller est parvenu à confirmer ces résultats prometteurs à partir du modèle des primates. Des fibres nerveuses ont été lésées de manière à ce que seule la dextérité des animaux soit affectée. Les animaux qui avaient été traités par des anticorps dirigés contre Nogo A ont retrouvé totalement leur dextérité originelle parce que les fibres nerveuses s'étaient régénérées. Après que l'action des anticorps anti-Nogo A eut été confirmée sur le modèle des primates et qu'aucun effet indésirable n'eut été enregistré, la voie se trouvait ouverte pour une utilisation chez l'être humain. La première phase des études cliniques, qui porte sur l'analyse de la tolérance au traitement, est désormais terminée.

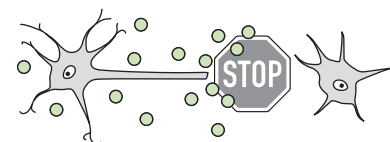
Testé par des essais menés chez les primates: Mode d'action des anticorps dirigés contre Nogo A



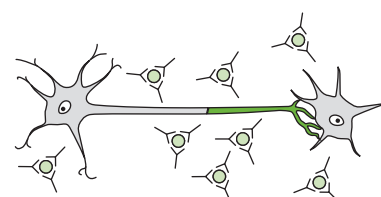
1) La fibre nerveuse transmet les signaux d'une cellule à la suivante



2) Lésion de la fibre nerveuse



3) Nogo A inhibe la croissance de la fibre nerveuse



4) Les anticorps bloquent Nogo A

Les paralysies dues à des lésions de la moelle épinière sont aujourd'hui encore considérées comme incurables. A cause d'un inhibiteur de croissance appelé Nogo A, les cellules nerveuses du système nerveux central ne peuvent pas se régénérer. Des anticorps dirigés contre Nogo A peuvent neutraliser cette action inhibitrice. Des essais réalisés sur des cultures cellulaires, puis avec des rats, et finalement des primates, ont montré que les anticorps dirigés contre Nogo A permettaient la repousse des cellules nerveuses lésées.

«Il existe des domaines de recherche qui dépendent de l'expérimentation sur les primates.»

A l'Institut de physiologie de l'Université de Fribourg, l'action d'anticorps dirigés contre Nogo A – d'abord expérimentée chez des rongeurs – a été ensuite confirmée chez des primates, le Professeur Rouiller décrit la manière dont ce type d'expériences est planifié, autorisé et réalisé.

Monsieur Rouiller, pourquoi des expériences sur des primates ont-elles été nécessaires pour la recherche menée avec des anticorps anti-Nogo A?

L'organisation du système nerveux central est très différente entre les rongeurs et l'être humain. A cela vient s'ajouter que certains effets indésirables ne peuvent pas être identifiés chez les rats. Chercheurs, médecins et commissions d'éthique étaient d'avis qu'un traitement par des anticorps dirigés contre Nogo A devait d'abord être testé chez des primates avant que l'on puisse l'appliquer chez l'être humain.

Il s'agit en fait déjà de recherche appliquée; et la recherche fondamentale?

Il n'existe pas de ligne de démarcation claire entre recherche fondamentale et recherche appliquée. Il s'agit d'un continuum. La recherche fondamentale d'aujourd'hui fournit les connaissances qui auront demain des retombées dans le développement de traitements importants.

Comment les expériences ont-elles été planifiées?

Le principe des 3R est déterminant. Nous n'aurions jamais testé d'emblée des anticorps anti-Nogo A chez des primates. La concentration des anticorps ainsi que la durée du traitement sont des paramètres qui sont d'abord étudiés chez des rongeurs. C'est la seule manière pour limiter à un minimum le nombre des primates impliqués.

Comment les expériences ont-elles ensuite été réalisées?

Nous avons procédé en trois étapes en traitant chaque fois quatre animaux. Au total, les essais ont ainsi duré six années. Cela prend beaucoup de temps, mais cela nous donne la possibilité d'améliorer les essais ou de les interrompre si nous voyons que le traitement n'a aucun effet.

Comment avez-vous mis en œuvre le principe «Refine», autrement dit «réforme»?

Pour tester l'action des anticorps dirigés contre Nogo A et porter atteinte aussi peu que possible à la vie des animaux, nous avons provoqué une lésion des nerfs par voie chirurgicale, de manière à ne porter atteinte qu'à la dextérité. Les primates pouvaient continuer à se mouvoir et à grimper normalement. Si une paralysie aussi ciblée a été possible, c'est uniquement parce que le parcours des voies nerveuses des primates est connu grâce à des expériences de la recherche fondamentale.

Comment l'intervention a-t-elle été réalisée?

La section des nerfs a été effectuée par un neurochirurgien dans les mêmes conditions que celles qui s'appliquent à l'être humain.

N'est-il vraiment pas possible de remplacer les primates comme animaux d'expérience, autrement dit d'appliquer le principe «Replace»?

Certaines expériences ne peuvent être menées que sur le modèle des primates dans l'état actuel des connaissances. Nous étudions par exemple la manière dont des signaux visuels et acoustiques sont combinés dans le cerveau. Les animaux doivent accomplir pour cela des tâches complexes, que d'autres animaux sont incapables d'effectuer.

Les directives et les lois sont-elles plus sévères en Suisse que dans d'autres pays?

Je considère que tant les procédures d'octroi d'autorisation que les conditions d'élevage des animaux sont plus sévères en Suisse que dans d'autres pays. Un essai impliquant la paralysie complète de primates ne serait pas autorisé en Suisse, alors qu'il le serait peut-être à l'étranger. En Suisse, les directives réclament un grand engagement de la part des chercheurs. Mais elles sont justifiées et garantissent un niveau éthique élevé.

Quelles seraient les conséquences si la recherche sur les primates était interdite en Suisse?

Il vaut mieux procéder à des expériences dans les conditions des directives strictes et justes de la Suisse qu'à l'étranger, où les contrôles sont parfois moins sévères. Certains domaines de recherche dépendent d'expériences menées sur des primates. Si celles-ci venaient à être interdites, on courrait le risque de les voir réalisées dans des laboratoires de recherche suivant des directives moins rigoureuses. Une directive de l'Académie suisse des sciences médicales donne toutefois à entendre que – pour un chercheur suisse – il est non conforme à l'éthique de mener à l'étranger une expérience qui ne serait pas autorisée ici. La conséquence serait que les chercheurs suisses ne pourraient pas réaliser cette expérience.

Les expériences sur les primates conserveront-elles toute leur importance à l'avenir?

En 2006, la «UK Academy of Medical Sciences» a publié un rapport très détaillé sur les expériences menées chez les primates. Après des recherches approfondies, la conclusion a été que même les technologies les plus récentes ne permettront pas de renoncer aux expériences sur des primates dans les domaines de la neurobiologie, de la biologie de la reproduction, des processus du vieillissement et de l'immunologie (Weatherall FRS FMedSci Report).

En conclusion: comment va se poursuivre la recherche sur Nogo A?

A l'heure actuelle, nous étudions si un traitement par des anticorps dirigés contre Nogo A peut également être envisagé en cas de lésion cérébrale – après un accident vasculaire cérébral, par exemple. Là encore, nous avons d'abord obtenu des résultats prometteurs dans le cadre d'expériences menées chez des rongeurs, qu'il s'agira maintenant de confirmer chez les primates.



Professeur Dr Eric Rouiller

Responsable du *Laboratory of Neurophysiology of Action and Hearing* à l'Institut de Physiologie de l'Université de Fribourg. Son équipe de chercheurs a testé chez des primates les anticorps dirigés contre Nogo A. Les travaux du groupe sont par ailleurs centrés sur la question de savoir comment la vue, l'ouïe et le toucher sont élaborés, puis transformés en mouvements. Pour plus d'informations sur le groupe, voir sur: www.unifr.ch/neuro/rouiller

«Ce qu'il nous faut, c'est un débat éthique rationnel, fondé sur des faits scientifiques.»

Une procédure d'autorisation nécessite des règles clairement définies. Monsieur Alex Mauron, professeur de bioéthique, s'exprime sur ce qui caractérise un débat éthique pertinent.

Monsieur Mauron, selon vous, les expériences menées sur les primates sont-elles défendables?

Il existe des expériences qui, à mon avis, sont défendables dans certaines conditions. Au lieu d'interdictions ou de légitimations globales, nous avons besoin de règles définies, adaptées à la nature des primates.

Pourquoi les essais impliquant des primates sont-ils particulièrement problématiques par comparaison avec d'autres types d'expérimentation animale?

La proche parenté biologique implique une parenté morale et renforce les préoccupations éthiques. Plus les capacités mentales sont grandes, plus il est plausible que l'animal puisse souffrir d'une manière similaire à l'homme. Il importe donc de définir une limite au-delà de laquelle l'aptitude à souffrir est si grande que l'on ne peut plus défendre le recours à des expériences sur ces animaux.

Où cette limite se situe-t-elle dans la pratique?

Aujourd'hui, en Europe, on ne pratique plus d'expériences invasives sur des chimpanzés. La question qui se pose donc est celle de savoir où se situe la limite chez les petits primates – les macaques, par exemple.

Comment cette limite est-elle fixée?

Cela fait des décennies que les primatologues étudient les capacités mentales des primates. A partir de ces faits scientifiques, on doit décider quels types d'expériences il est possible d'imposer à quelle espèce de primates.

Ces faits ne définissent cependant encore aucune limite.

Les faits doivent être envisagés sous l'angle de différentes théories éthiques. Une approche pour

aborder le problème de manière rationnelle consiste à définir les intérêts des animaux. Contrairement aux faits biologiques, le concept de «dignité de la créature», tel qu'il figure dans notre constitution, est très difficile à cerner et ne constitue donc pas une base pour un débat rationnel.

Comment décide-t-on finalement si une expérience est défendable ou pas?

Cela réclame une pesée des intérêts. En l'occurrence, il faut avant tout prendre en compte l'animal et l'ampleur de la souffrance.

Et l'autre plateau de la balance?

En définitive, le gain de connaissances dans l'optique d'un bénéfice possible pour la santé et la société. Les expériences constituent-elles une étape nécessaire ou existe-t-il des alternatives? Si la souffrance de l'animal est disproportionnée, il ne faut pas procéder à ces expériences, quel que soit le gain de connaissances.

A quoi devrait ressembler une procédure d'autorisation pour des expériences sur des primates?

Toute expérience doit, comme aujourd'hui, être évaluée au cas par cas par une autorité administrative qui applique des règles clairement définies.

Qui établit ces règles?

En concertation avec des chercheurs, des éthiciens doivent fournir les éléments de réflexion à partir desquels auront lieu les débats politiques. A cet égard, les universités devraient se montrer plus actives et favoriser ce dialogue.

Pouvez-vous vivre en Suisse dans la situation actuelle en ce qui concerne les expériences sur les primates?

Oui, le cadre légal qui est actuellement le nôtre, en Suisse, est bon. Le débat doit se poursuivre, et des adaptations légales doivent être faites sur la base des expériences et de faits nouveaux. Il nous faut un dialogue rationnel et fondé sur des faits.



Professeur Alex Mauron

Professeur de bioéthique à la Faculté de médecine, Université de Genève.

Monsieur Mauron a étudié la biologie et travaille depuis 1987 dans le domaine de la bioéthique. Il est membre de l'Académie suisse des sciences médicales et du Conseil suisse de la science et de la technologie. Pour plus d'informations sur l'Institut d'éthique biomédicale»:

<http://ib.unige.ch/>

Les expériences menées sur des animaux sont soumises à des contrôles rigoureux.

Une demande dans laquelle les chercheurs décrivent le but de la recherche, le nombre d'animaux employés, le degré de gravité des essais et les mesures envisagées pour réduire les souffrances des animaux est soumise à l'Office vétérinaire cantonal.

Les autorités analysent les aspects éthiques à une pesée des intérêts entre les inconvénients à attendre pour l'animal et la valeur du gain obtenu en termes de connaissances scientifiques.

Une fois un essai autorisé, l'Office vétérinaire fédéral dispose de 30 jours pour déposer un recours avant que les expériences puissent commencer.

Les essais en cours sont contrôlés par l'Office vétérinaire. Les chercheurs doivent remettre chaque année un rapport dans lequel ils présentent encore une fois la nature des expériences, le nombre des animaux utilisés et le degré de gravité des essais.

Adresse de contact:

Fondation
GEN SUISSE
Case postale
3000 Berne 14
Tél.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
contact@gensuisse.ch
www.gensuisse.ch