



## REMPACEMENT DES TESTS SUR LES ANIMAUX: COMMENT ET À QUEL MOMENT?

Thomas Hartung<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, États-Unis

<sup>2</sup>CAAT-Europe, Université de Constance, Constance, Allemagne

### JEUNES ÉXAMINATEURS:



INTER-  
NATIONAL  
SCHOOL  
OF  
LAUSANNE

ÂGE: 11–12

L'une des discussions les plus importantes dans notre société est de savoir si nous devons faire souffrir les animaux pour la science et le développement de produits. Je présente ici quatre exemples de tests sur les animaux qui ont été introduits dans le passé pour protéger les patients et les consommateurs, et je discute les opportunités et les défis du remplacement de ces tests sur les animaux. À l'époque, il n'y avait pas beaucoup d'alternatives, mais il y a eu une énorme avancée des connaissances au cours des cent dernières années depuis que nous avons commencé à utiliser des animaux de laboratoire à grande échelle. Les techniques de laboratoire actuelles, y compris la culture cellulaire, les technologies des cellules souches humaines et le génie biologique, permettent aux scientifiques de recréer de minuscules organes fonctionnels dans un laboratoire et de comprendre comment fonctionne le corps, qu'il soit en bonne santé ou malade. Nous combinons même de multiples mini-organes pour faire des modèles humains sur puce, c'est-à-dire, en combinant ces modèles de petits organes baignés

## PRINCIPE DES 3R

Principes scientifiques qui remplacent, réduisent et raffinent le recours aux expériences sur les animaux, afin d'assurer une recherche humaine et attentive sur les animaux.

## REEMPLACER

Appliquer des méthodes pour éviter l'utilisation d'animaux à des fins de recherche.

## RÉDUIRE

L'un des principes des 3R, qui favorise l'utilisation du plus petit nombre d'animaux possible, tout en obtenant des informations de recherche précieuses.

## RAFFINER

Appliquer des méthodes pour minimiser la souffrance et améliorer le bien-être des animaux utilisés pour la recherche.

## CELLULES SOUCHES

L'ovule fécondé et les cellules précoces qui se forment peuvent donner naissance à de nombreux types de cellules différentes. En 2006, la reprogrammation des cellules adultes en cellules souches a été découverte, permettant de produire la plupart des tissus humains.

## GÉNIE BIOLOGIQUE

La partie de l'ingénierie, qui applique les sciences de la vie, les sciences physiques, les mathématiques et l'ingénierie de résolution des problèmes en biologie et en médecine.

dans des milieux de culture cellulaire. Une meilleure compréhension du fonctionnement de l'organisme en termes de santé et de maladie permettra aux scientifiques d'aller dans de nombreux cas au-delà de l'utilisation des animaux, ce qui améliorera à la fois la précision des tests scientifiques et le bien-être des animaux.

## L'EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX EST CONTROVERSÉE

La question de savoir s'il faut faire souffrir les animaux de laboratoire au nom de la science et du développement de produits tels que les cosmétiques, les médicaments et les pesticides est vivement débattue: environ la moitié des Américains et 60% des Européens s'opposent aux tests sur les animaux, mais les individus ont des positions différentes sur ce qui devrait être autorisé et ce qui ne devrait pas l'être. Il y a plus de 60 ans, deux scientifiques Bill Russel et Rex Burch ont inventé le **principe des 3R** (réduction, remplacement, raffinement), qui est une sorte de compromis. Au lieu d'interdire complètement la recherche sur les animaux ou de l'autoriser dans tous les cas, ils ont appelé la science à faire le maximum pour **remplacer** l'expérimentation sur les animaux. Lorsque cela n'est pas possible, les scientifiques sont encouragés à **réduire** le nombre d'animaux utilisés et à **raffiner** les expériences afin de minimiser la souffrance animale. Russel et Burch ont déclaré: «Le raffinement n'est jamais suffisant, et nous devons toujours chercher la réduction et, si possible, le remplacement».

Lorsque Russel et Burch ont inventé le principe des 3R, il n'y avait pas beaucoup d'alternatives à l'expérimentation sur les animaux, mais la connaissance des sciences de la vie double tous les sept ans, donc nous en savons maintenant plus de 1000 fois plus qu'auparavant! Les scientifiques en savent beaucoup plus sur la culture de cellules en laboratoire et, en utilisant les technologies des **cellules souches** humaines et le **génie biologique**, nous pouvons maintenant recréer la structure et la fonction de certains organes en laboratoire et même combiner plusieurs organes générés en laboratoire pour créer un système «humain» en laboratoire. La compréhension de la façon dont le corps fonctionne en termes de santé et de maladie aux niveaux cellulaire et moléculaire permet aux scientifiques de se concentrer sur les mécanismes en jeu dans le corps humain. Ces connaissances aident les chercheurs à créer des tests plus précis que les tests sur les animaux: parfois, les animaux réagissent comme les humains en réponse à des médicaments ou à d'autres produits chimiques, mais parfois ce n'est pas le cas.

## HISTORIQUE: LES TESTS SUR LES ANIMAUX POUR RÉSOUDRE DES PROBLÈMES DE RECHERCHE

Cette section décrit quatre différents problèmes de sécurité médicale du passé résolus à l'époque par des tests sur les animaux. Ces cas historiques ont façonné la façon dont nous assurons la sécurité des médicaments et des produits de consommation jusqu'à aujourd'hui et ils peuvent nous aider à comprendre les progrès réalisés avec les nouvelles technologies.

### PYROGÈNES

Un groupe de substances microbiennes partiellement connues, qui sont détectées par le système immunitaire humain et qui entraînent fièvre et inflammation. Cette détection de la contamination microbienne est utilisée dans les tests d'activation des monocytes.

### Pyrogénicité

Le terme **pyrogène** vient d'un mot grec et signifie quelque chose qui génère du feu. Aujourd'hui, nous l'utilisons pour désigner quelque chose qui génère de la fièvre. Il y a environ 150 ans, les scientifiques ont commencé à synthétiser des médicaments qui soignent des maladies, dont certains devaient être injectés dans le corps. En ce qui concerne les médicaments injectés, les médecins ont assez souvent observé de la fièvre chez leurs patients après les injections de médicaments, et parfois même des réactions mettant la vie en danger. Ils ont nommé les substances inconnues à l'origine de ces fièvres «les pyrogènes». En 1912, le test des pyrogènes sur le lapin a été inventé: les lapins étaient injectés avec dix fois plus de médicament qu'il n'en aurait été utilisé chez l'humain. Si les lapins ne développaient pas de fièvre, le médicament était jugé sûr pour l'usage humain. Aujourd'hui, nous savons que ces pyrogènes proviennent d'une contamination bactérienne lors de la production des médicaments, et même la suppression des microbes par **stérilisation** ne les élimine pas. Lorsque le système immunitaire du patient détecte les pyrogènes bactériens, la fièvre apparaît.

### STÉRILISATION

Une méthode de suppression des microbes par la chaleur sèche ou la vapeur, le rayonnement ou des produits chimiques.

### Irritation oculaire

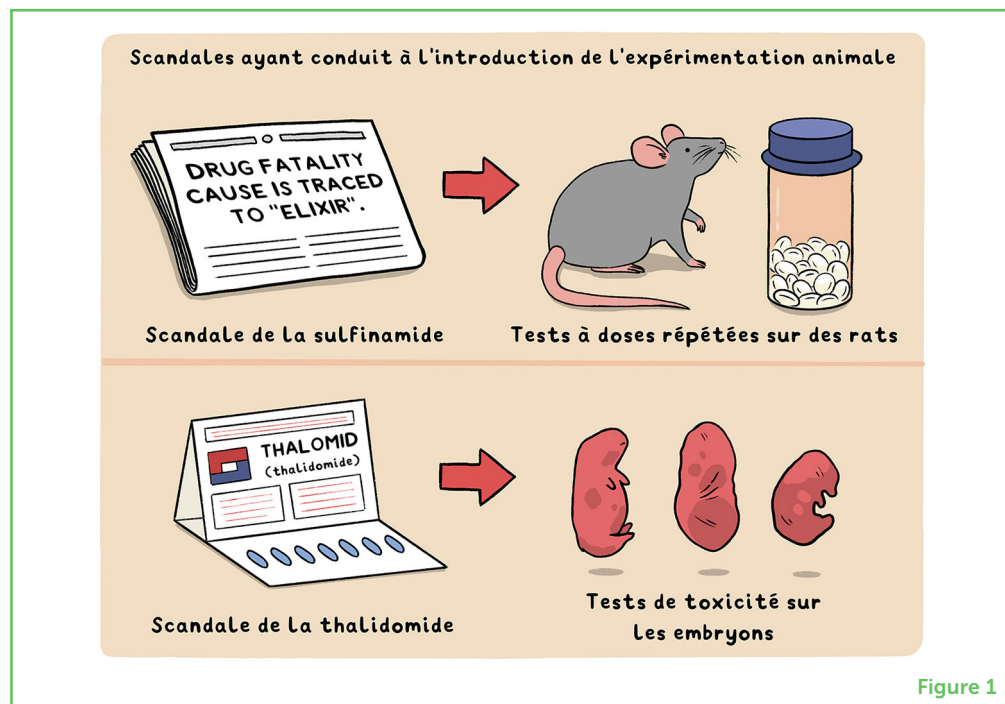
Les yeux sont particulièrement sensibles aux produits chimiques. Il y a quatre-vingt-dix ans aux États-Unis, un cosmétique utilisé pour teindre les cils (appelé Lash Lure) a provoqué plus de 3 000 irritations oculaires, cinq cas de cécité et un décès. Ensuite, le test sur l'œil de lapin a été développé pour éviter que cela ne se reproduise. Une goutte du produit chimique est appliquée directement dans l'œil d'un lapin et l'animal est observé durant plusieurs jours.

### Toxicités inattendues

En 1936, plus de 100 enfants sont morts aux États-Unis à cause d'un sirop contre la toux (**Figure 1**). L'antibiotique contenu dans le sirop avait été utilisé pendant des années sans problèmes, mais une substance appelée glycol, utilisée pour dissoudre l'antibiotique, était toxique. Cela a donné lieu à ce que l'on appelle les «tests à doses répétées», c'est-à-dire que le médicament est administré pendant 28 ou même 90 jours par voie orale, par inhalation ou sur la peau, habituellement chez le rat et le chien. La façon dont la substance est appliquée et la durée d'application dépendent largement de l'utilisation du

## Figure 1

Historique: les tests sur les animaux pour résoudre des problèmes de recherche.



médicament ou, de nos jours, également des produits chimiques. Ensuite, les animaux sont mis à mort et tous les organes sont vérifiés pour détecter d'éventuels effets.

### Test d'embryotoxicité

À la fin des années 1950, une société pharmaceutique allemande a introduit un médicament appelé «Thalidomide» qui est devenu très populaire contre les «nausées matinales», des nausées fréquentes éprouvées par les femmes enceintes. Environ 2 000 fœtus sont morts à cause de ce médicament et plus de 10 000 enfants sont nés avec des malformations de leurs membres (Figure 1). En réponse à ces observations, des tests de toxicité sur des embryons, appelés «tests d'embryotoxicité», ont été développés, utilisant 3 200 rats et 2 100 lapins par médicament.

Dans tous ces cas, la solution scientifique consistait à utiliser un petit animal pour s'assurer que les médicaments et les autres produits chimiques étaient sans danger pour les humains. Mais l'utilisation d'animaux pour refléter ce qui pourrait se passer chez les humains est loin d'être parfaite: l'utilisation de souris ne permet de prédire une réponse aux médicaments chez les rats que dans 60% des cas (et vice-et-versa), et parfois certaines souches de souris réagissent complètement différemment les unes des autres à ces tests.



### TEST DE PYROGÈNES SUR LIMULE

Un test de pyrogènes basé sur le sang de ces crabes (limulus), qui coagule en réponse à un groupe important de pyrogènes.

### TEST D'ACTIVATION DES MONOCYTES

Test de laboratoire qui mesure si des substances sont contaminées par des pyrogènes en se basant sur la réaction des monocytes (cellules du système immunitaire humain).

## REMPLACEMENT DES TESTS SUR LES ANIMAUX: EXEMPLE DES PYROGÈNES

Les scientifiques ont d'abord découvert que les contaminations bactériennes des médicaments provoquaient des réactions de fièvre dans les années 1950 (Figure 2). Dans les années 1960, ils ont découvert que les mêmes substances bactériennes faisaient coaguler le sang des limules. Cela a inspiré la mise au point d'un nouveau **test basé sur l'échantillonnage du sang des limules**, qui a remplacé 90% des tests sur les lapins à partir des années 1980. Puis, en 1995, un autre test a été mis au point grâce aux avancées sur le système immunitaire humain, en particulier les globules blancs appelés monocytes, qui produisent les signaux chimiques responsables de la fièvre. Ces tests sont maintenant appelés «**test d'activation des monocytes**», et ce sont des tests en laboratoire qui mesurent, en fonction de la réaction des monocytes, si des substances sont contaminées par des pyrogènes. L'auteur ayant mis au point l'un de ces tests a dirigé une étude internationale avec d'autres scientifiques qui en avaient mis au point des similaires démontrant que de tels tests pouvaient remplacer ceux effectués sur les animaux [1, 2]. À la suite d'un examen approfondi par des experts, le test d'activation des monocytes a été validé en 2006 et accepté par un certain nombre d'organisations à travers le monde au cours des années suivantes. Toutefois, le remplacement effectif du test sur les animaux est toujours en cours: en 2017, 80% des tests des pyrogènes sur le lapin avaient été remplacés en Europe, et

Figure 2

Remplacement des tests sur les animaux: exemple des pyrogènes.

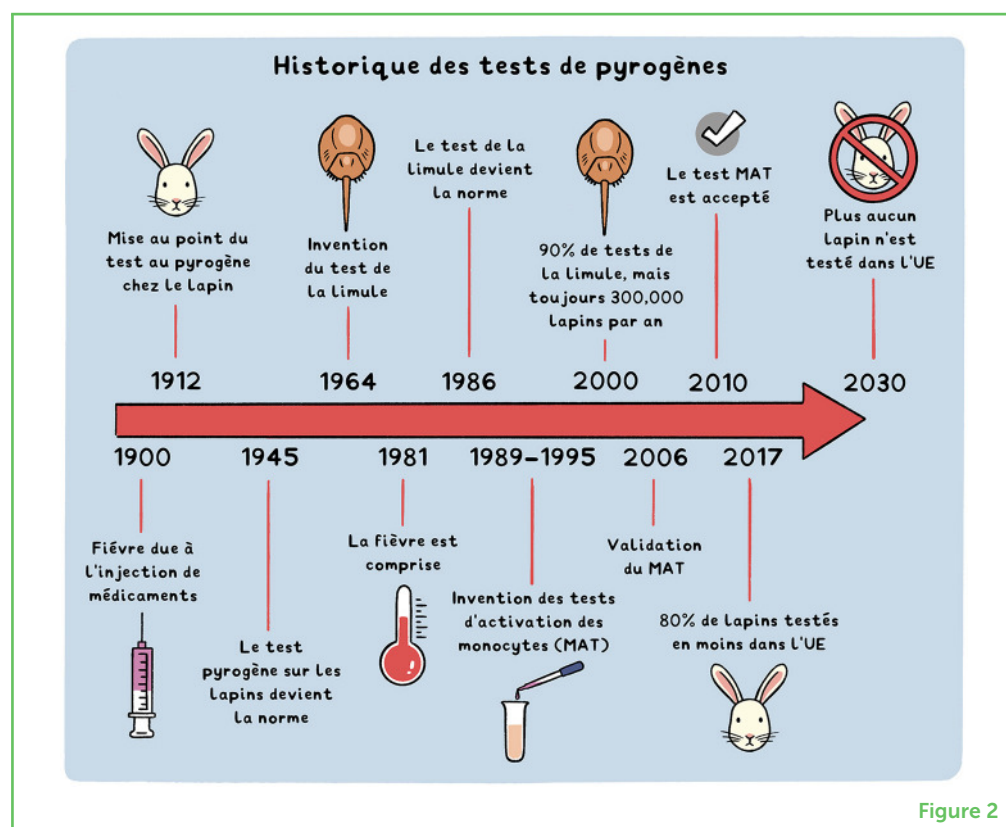


Figure 2

dans quatre ans, tous les tests sur le lapin en Europe devraient cesser. D'autres régions du monde sont à la traîne. Il a donc fallu environ 30 ans pour que le test sur la limule puisse remplacer environ 90% des tests sur le lapin, et encore 30 ans pour que les tests d'activation des monocytes remplacent le reste. C'est trop lent, mais nous apprenons de ces précurseurs! Une fois que les scientifiques auront compris ce qui se passe dans le corps humain, ils pourront modéliser cela par des tests sans animaux.

## PROGRÈS DANS D'AUTRES DOMAINES

Les tests d'irritation oculaire ont connu d'énormes progrès (Figure 3A). Un certain nombre de nouveaux tests utilisent des cultures cellulaires simples, cultivées à partir des yeux de poulets ou de vaches

**Figure 3**

Progrès dans d'autres domaines. (A) Test d'irritation des yeux. (B) Test d'embryotoxicité. (C) Test de toxicité inattendue. Diverses avancées technologiques permettent de remplacer les essais sur les animaux, notamment la culture cellulaire, les produits d'abattoir, les organes issus de la bio-ingénierie, la technologie des cellules souches, les combinaisons d'essais et les approches numériques.

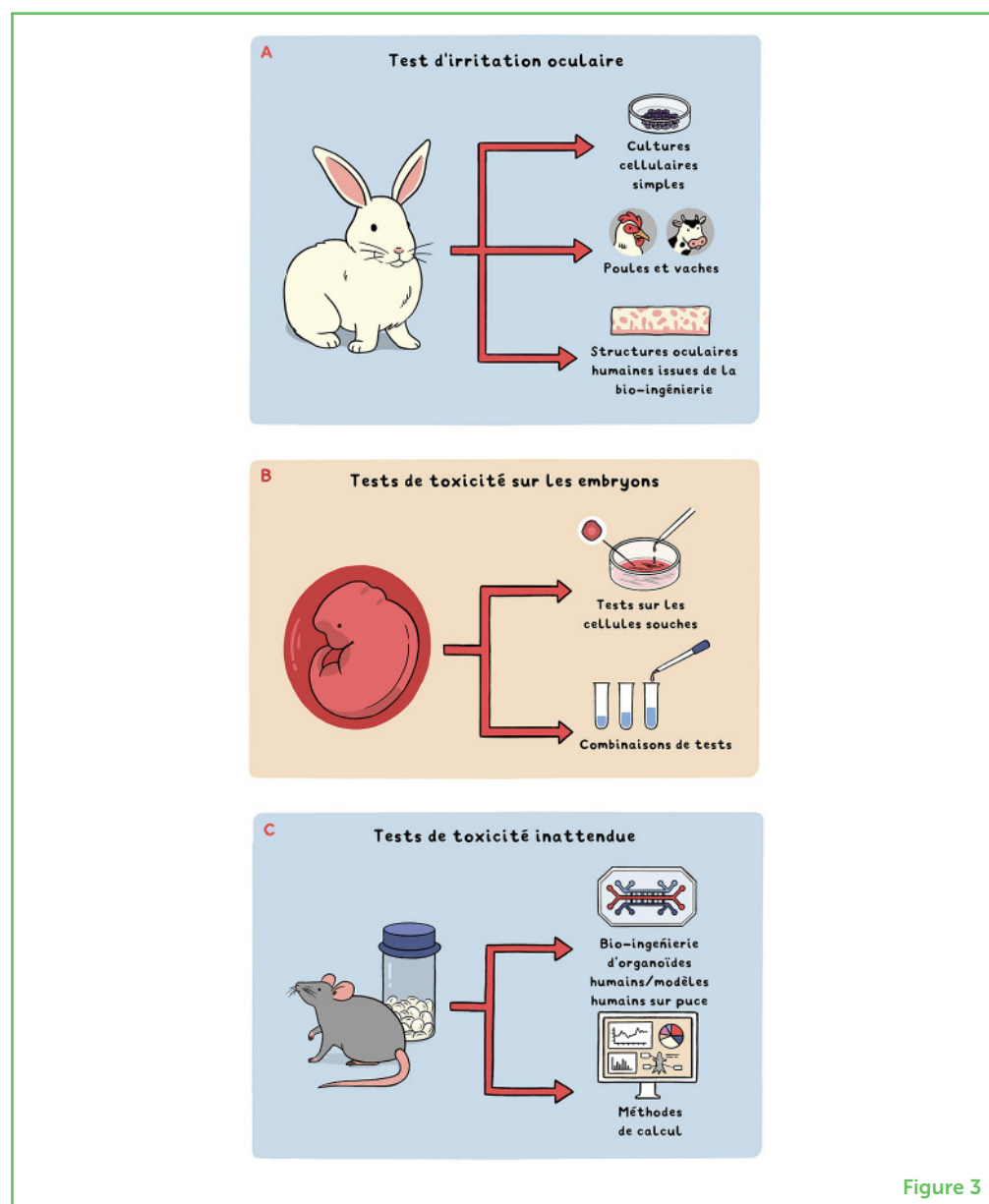


Figure 3

## ORGANOÏDES

Des cultures cellulaires qui reproduisent l'architecture et le fonctionnement des organes, souvent à partir de cellules souches, tridimensionnelles et sur des puces, c'est-à-dire des dispositifs permettant la perfusion d'un ou de plusieurs organoïdes, souvent avec des capteurs ou des pompes intégrés.

## MODÈLES HUMAINS SUR PUCE

Des combinaisons de modèles de petits organes, appelés «corps sur puce» ou «multi-organes sur puce». Il s'agit d'un domaine de progrès continu, et des modèles de dix organes et plus ont déjà été maintenus pendant quatre semaines.

## INTELLIGENCE ARTIFICIELLE (IA)

Des programmes informatiques qui exécutent des fonctions simulant l'intelligence humaine. Cela comprend l'apprentissage automatique, qui donne un sens aux grands ensembles de données, l'analyse d'images ou le traitement du langage humain dans les mots ou l'écriture (traitement du langage naturel).

tués pour notre nourriture. Des structures oculaires humaines issues du génie biologique ont également été développées et validées. Malheureusement, aucun test unique ne peut encore remplacer complètement le test sur le lapin. Certains ne peuvent trouver que des substances fortement toxiques, d'autres seulement celles qui n'ont aucun effet. Certains tests ne fonctionnent qu'avec certains types de produits chimiques. Mais la combinaison de nouveaux tests *peut* les remplacer pour la plupart des utilisations.

Le test d'embryotoxicité est le test sur les animaux le plus exigeant en ce qui concerne le nombre d'animaux nécessaires. Certains tests exigent plus de 5 000 rats ainsi que des lapins et leurs embryons. Les progrès faits pour remplacer les animaux utilisés pour les tests d'embryotoxicité sont lents, principalement parce que le développement embryonnaire est extrêmement complexe et varie selon les espèces. Seuls trois parmi cinq produits chimiques testés chez une espèce donnent les mêmes résultats dans une autre espèce. Parmi les progrès majeurs réalisés ces dernières années, on compte le développement des cellules souches, qui permettent aux scientifiques d'en apprendre davantage sur le développement précoce des embryons humains (Figure 3B). Les tests sur les cellules souches qui ont été mis au point permettront aux scientifiques de mieux remplacer les tests sur les animaux.

Les toxicités inattendues restent un problème majeur. Comment se préparer à l'imprévu? Il y a des centaines de tissus dans le corps humain, et chacun d'entre eux pourrait en être la cible! Cependant, comme il devient de plus en plus évident que les animaux réagissent souvent différemment aux substances toxiques que les humains, nous n'avons pas d'autre choix que de développer de nouveaux tests, pertinents pour les humains (Figure 3C). D'énormes progrès ont été réalisés avec la culture cellulaire moderne: le génie biologique nous permet de recréer en laboratoire la structure (la construction de l'organe) et la fonction du corps des organes. Ces **organoïdes** peuvent être assemblés sur des puces et reliés par de minuscules canaux remplis de liquide qui agissent comme des vaisseaux sanguins. Ces **modèles humains sur puce** sont passionnants parce qu'ils permettent aux scientifiques d'étudier les réactions dans des systèmes identiques à ceux des humains. En même temps, l'**intelligence artificielle (IA)**, qui implique la capacité croissante des ordinateurs à apprendre et à analyser les données, nous permet de combiner les connaissances accumulées au cours des dernières décennies. Des millions d'articles scientifiques et des tonnes de données d'expériences peuvent être combinés par des systèmes d'IA pour prédire les effets inattendus de substances sur le corps humain et ainsi éviter les tests sur les animaux. L'augmentation de la puissance des ordinateurs permet aux scientifiques de modéliser ce qui se passe dans le corps et de donner du sens à de grands ensembles de données pour prédire les effets toxiques.

## LE DÉFI À RELEVER

Ces exemples illustrent que la science progresse continuellement. Bien que cet article porte sur l'innocuité des médicaments, des histoires semblables pourraient être racontées dans d'autres domaines de recherche. De nouvelles méthodes de laboratoire et informatiques peuvent être utilisées seules et sont encore plus puissantes si elles sont combinées. Ces nouvelles approches sont souvent aussi bonnes, voire meilleures, que les expériences traditionnelles faites sur les animaux. Le défi consiste maintenant à changer l'habitude de se fier aux tests sur les animaux pour les évaluations de la sécurité et pour la génération de nouveaux produits. Les avancées récentes ont permis de développer des tests plus pertinents pour le corps humain et, surtout, plus humains.

## LECTURE COMPLÉMENTAIRE

Goldberg, A., and Hartung, T. 2006. Protecting more than animals. *Sci. Am.* 294:84–91. doi: 10.1038/scientificamerican0106-84

Hartung, T. 2018. "Alternatives to animal testing," in *Toxicology and Risk Assessment: A Comprehensive Introduction, 2nd edn*, eds H. Greim, and R. Snyder (Hoboken, NJ: Wiley). p. 461–47.

## RÉFÉRENCES

1. Hartung, T. 2015. The human whole blood pyrogen test - lessons learned in twenty years. *ALTEX*. 32:79–100. doi: 10.14573/altex.1503241
2. Hartung, T. 2021. Pyrogen testing revisited on occasion of the 25th anniversary of the whole blood test. *ALTEX*. 38:3–19. doi: 10.14573/altex.2101051

**ÉDITEUR:** Robert T. Knight

**MENTORS SCIENTIFIQUES:** Christopher R. Cederroth

**CITATION:** Hartung T (2023) Remplacement des tests sur les animaux: comment et à quel moment? *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2022.959496-fr

**TRADUIT ET ADAPTÉ DEPUIS:** Hartung T (2022) Replacing Animal Testing: How and when?. *Front. Young Minds* 10:959496. doi: 10.3389/frym.2022.959496

**CONFLIT D'INTÉRÊTS:** Les auteurs déclarent que ces travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un potentiel conflit d'intérêts.

**COPYRIGHT** © 2022 © 2023 Hartung. Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](#).



L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums est autorisée, à condition que l'auteur ou les auteurs d'origine et le ou les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans ce journal soit citée, conformément aux pratiques académiques acceptées. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

## JEUNES EXAMINATEURS



### INTERNATIONAL SCHOOL OF LAUSANNE, ÂGE: 11–12

L'ISL est une école anglophone indépendante, à but non lucratif, enseignant le Baccalauréat International (IB). Présente à Lausanne depuis 1962, elle atteint un effectif d'environ 1000 élèves, âgés de 3 à 18 ans et provenant de plus de 60 pays. L'ISL promeut des valeurs telles que la capacité à penser par soi-même ou celle de coopérer au-delà des différences culturelles; ces idées forment le cœur même d'une approche progressiste de l'apprentissage.

## AUTEUR



### THOMAS HARTUNG

Thomas Hartung a consacré plus de trois décennies de sa carrière à la promotion de technologies destinées à remplacer l'expérimentation animale. De 2002 à 2008, il a dirigé le Centre européen pour la validation des méthodes alternatives (à l'expérimentation animale) de la Commission européenne en Italie et, depuis 2009, les Centres pour les alternatives à l'expérimentation animale aux États-Unis et en Europe. Il est actif dans de nombreux domaines scientifiques différents : après des études de biochimie, de médecine humaine et de mathématiques/informatique, il est devenu docteur (MD Ph.D.), puis professeur de pharmacologie et de toxicologie. Il a étendu ses travaux à l'immunologie, la microbiologie et l'ingénierie. Aujourd'hui, il occupe cinq postes de professeur à l'université Johns Hopkins et à l'université de Georgetown aux États-Unis, ainsi qu'à l'université de Constance en Allemagne. Il est rédacteur en chef de la revue *Frontiers in Artificial Intelligence*. \*[THartung@jhu.edu](mailto:THartung@jhu.edu)

**French version provided by**  
Version Française fournie par

**JACOBS**  
**FOUNDATION**  
Our Promise to Youth