

UN REGARD CRITIQUE

SUR



L'EXPÉRIMENTATION

ANIMALE

Comité pour la modernisation de la recherche médicale

Un regard critique sur l'expérimentation animale

Christopher Anderegg, Dr méd., Dr phil.

Kathy Archibald, B.Sc.

Jarrod Bailey, Dr phil.

Murry J. Cohen, Dr méd.

Stephen R. Kaufman, Dr méd.

John J. Pippin, Dr méd., F.A.C.C.

© Comité pour la modernisation de la recherche médicale [Medical Research Modernization Committee], 2006

Titre de l'édition originale:

*A Critical Look at Animal Experimentation**Informations:*

Le Comité pour la modernisation de la recherche médicale [Medical Research Modernization Committee (MRMC)] est une organisation à but non lucratif qui se consacre au thème de la santé. Il se compose de spécialistes de la santé et de scientifiques cherchant à identifier et à promouvoir les méthodes de recherche efficaces, fiables et rentables. Le MRMC se concentre exclusivement sur les mérites scientifiques de différentes approches de recherche, même si certaines d'entre elles posent incontestablement des problèmes éthiques aussi graves que profonds. La recherche, la publication et la formation d'étudiants font partie des activités soutenues par le MRMC.

Si vous souhaitez recevoir gratuitement des exemplaires supplémentaires de la présente brochure, un rappel régulier des actualités par courriel ou encore des informations complémentaires sur l'expérimentation animale, veuillez prendre contact avec les organisations suivantes:

- Aux Etats-Unis: *Medical Research Modernization Committee*, P.O. Box 201791, Cleveland, Ohio 44120, U.S.A., Tél./Fax 216-283-6702, courriel: stkaufman@mindspring.com, www.mrmcmed.org
- En Grande-Bretagne: *Europeans for Medical Progress*, P.O. Box 38604, London W13 0YR, U.K., Tél./Fax 020 8997 1265, courriel: info@curedisease.net, www.curedisease.net
- En Suisse: *Association pour l'Abolition des Expériences sur les Animaux*, Ostbühlstrasse 32, CH-8038 Zurich, Suisse, Tél./Fax +41 (0)44 482 73 52, courriel: ch.anderegg@freesurf.ch, www.animalexperiments.ch

Un nombre croissant de scientifiques et de cliniciens remettent en question les expériences sur les animaux pour des raisons médicales et scientifiques.¹⁻³ Ainsi, selon une étude mandatée en 2004 par l'organisation Européens pour le progrès médical [Europeans for Medical Progress], en Grande-Bretagne, 82 % des médecins généralistes disent s'inquiéter du fait que «les données animales risquent d'induire en erreur lorsqu'elles sont appliquées à l'homme».⁴ Une quantité considérable de documents à l'appui confirment que les expériences sur les animaux sont inefficaces et peu fiables, contrairement aux méthodes récemment mises au point – qui sont plus valables et moins onéreuses que les études effectuées sur les animaux.

Répercussions historiques de l'expérimentation animale

Les partisans de l'expérimentation animale (tests, expériences et «exercices de formation» nuisant à la santé des animaux) prétendent que celle-ci aurait joué un rôle décisif dans presque tous les progrès médicaux.^{5,6} Plusieurs historiens de la médecine estiment cependant que les découvertes-clés dans des domaines tels que les maladies coronaires, le cancer, l'immunologie, l'anesthésie et la psychiatrie ont en réalité été faites grâce à la recherche clinique, l'observation des patients et les autopsies sur les humains.⁷⁻¹⁶

Les données humaines ont été interprétées historiquement à la lumière de résultats de laboratoire provenant d'animaux non humains, ce qui a entraîné des conséquences néfastes au plan médical. Les études prospectives et rétrospectives sur des patients humains, par exemple, avaient déjà montré avant 1963 la forte interaction entre la consommation de cigarettes et le cancer du poumon.^{17,18} Or, presque tous les efforts expérimentaux entrepris pour générer un cancer du poumon chez les animaux avaient échoué. En conséquence, Clarence Little, un éminent chercheur dans le domaine du cancer chez les animaux, a écrit: «L'échec de nombreux chercheurs qui ont tenté de créer, dans une phase de test d'une durée de 50 ans, un cancer expérimental, fait naître – à l'exception de quelques cas isolés – de sérieux doutes en ce qui concerne la validité de la théorie corrélant les cigarettes au cancer du poumon.»¹⁹ Les données humaines et les données animales n'étant pas concordantes, ce chercheur, parmi d'autres, ne s'est pas

fié aux données humaines, pourtant plus fiables. Par conséquent, les avertissements sanitaires ont pris un retard de nombreuses années, retard pendant lequel des milliers de personnes ont continué de succomber à un cancer du poumon.

Au début des années 40 déjà, des examens cliniques effectués sur l'homme ont clairement démontré que l'amiante provoque le cancer. Or, vu que ces résultats n'ont pas été confirmés par des études réitérées sur les animaux, les Etats-Unis n'ont appliqué de véritables mesures de protection sur les lieux de travail que des décennies plus tard.²⁰ De même, les études menées sur des êtres humains ont révélé que le rayonnement faiblement ionisant de certains examens aux rayons X et de déchets atomiques comporte un risque évident pour la santé;²¹⁻²⁴ une fois encore, des études contradictoires sur les animaux ont retardé les avertissements nécessaires et la mise en place de règlements adéquats.²⁵ La relation entre la consommation d'alcool et la cirrhose du foie chez l'homme est tout aussi indéniable; pourtant, plusieurs tentatives répétées de générer une cirrhose



Victime de la polio aux Etats-Unis en 1948. Le modèle du singe pour la polio a induit les chercheurs en erreur quant aux mécanismes d'infection et au déroulement clinique de la maladie, freinant ainsi le progrès dans la lutte contre la polio.

par consommation excessive d'alcool ont systématiquement échoué chez les animaux à l'exception des babouins – et même dans ce cas, les données sont inconsistantes.²⁶

Plusieurs autres progrès médicaux ont été retardés en raison des informations erronées tirées de «modèles» animaux. Le modèle animal pour la polio, par exemple, a conduit à une mauvaise interprétation du mécanisme de l'infection. Les études sur des singes ont indiqué à tort que le virus de la polio était transmis par voie respiratoire, alors qu'il est en fait transmis par voie digestive.^{27,28} Cette assertion erronée a entraîné la prise de

mesures préventives mal dirigées, et a retardé la mise au point de méthodes de culture de tissus décisives pour la découverte d'un vaccin.^{29,30} Alors que, par la suite, des cultures de cellules de singes ont été utilisées pour la production du vaccin, seule la recherche sur les cultures de cellules humaines a prouvé que le virus de la polio peut être cultivé sur un tissu non neural.³¹ De même, la mise au point de mesures chirurgicales visant à remplacer des artères bouchées au moyen de veines du patient a été entravée par des expériences sur les chiens, ces dernières ayant fait conclure – à tort – que les veines ne pouvaient pas être utilisées à cet effet.³² Autre exemple, celui des transplantations rénales, qui ont été rapidement rejetées par des chiens en bonne santé mais qui ont été acceptées beaucoup plus longtemps par les patients humains.³³ De plus, nous savons aujourd'hui qu'une défaillance rénale porte préjudice au système immunitaire, ce qui augmente la tolérance aux tissus étrangers.

Malgré tout, la société continue à soutenir l'expérimentation animale, tout d'abord parce que la plupart des gens croient que les expériences sur les animaux sont à l'origine de nombreux progrès médicaux.³⁴ Peu nombreux sont ceux, toutefois, qui se demandent si cette forme de recherche a été indispensable – voire si elle a réellement été utile – au progrès médical.

L'expérimentation animale de nos jours

A. Quelques exemples de maladies

1. Le cancer

En 1971, aux Etats-Unis, la loi nationale sur le cancer [National Cancer Act] a déclaré la «guerre au cancer». Selon les prédictions de nombreux commanditaires, cette résolution était censée éliminer le cancer avant la fin 1976. Pourtant, ce projet de recherche de plusieurs milliards de dollars s'est révélé un échec: en effet, le taux de mortalité du cancer en relation avec l'âge n'a cessé d'augmenter pendant des décennies jusqu'au début des années 90,^{35,36} où il a commencé à n'accuser qu'une lente diminution – en raison, notamment, de la baisse du nombre de fumeurs.³⁷

Les chercheurs et les fonctionnaires du service public ont induit la population en erreur dans le but d'assurer la continuité du soutien en faveur de la recherche sur le cancer: rien qu'aux Etats-Unis, le montant ainsi collecté dépasse actuellement les deux milliards de dollars par an. En 1987, le General Accounting Office (GAO) des Etats-Unis a estimé que les statistiques de l'Institut national du cancer [National Cancer Institute, (NCI)] «gonflaient artificiellement l'ampleur du «véritable» progrès», concluant même que les simples statistiques de survie de cinq ans étaient manipulées.³⁸ D'une part, le NCI considérait une survie de cinq ans comme une «guérison», même si le patient décédait du cancer après cette période de cinq ans. D'autre part, le NCI prétendait à tort, faisant fi d'écartés statistiques notoires, que des progrès avaient été obtenus dans le traitement de certains types de cancer.³⁸

Vu les résultats décourageants après 15 ans de recherche, l'épidémiologiste en charge du programme, John C. Bailar III, a déclaré en 1986: «[Nous] sommes en train de perdre la guerre contre le cancer. Pour réaliser des progrès dignes de ce nom contre le cancer, il faut à présent axer la recherche sur la prévention plutôt que sur le traitement de la maladie.»³⁹ Plus d'une décennie plus tard, en 1997, Bailar a confirmé son point de vue dans le cadre d'un examen des décès dus au cancer: «Les domaines les plus prometteurs se situent dans la prévention du cancer.»³⁵

Pourquoi le progrès dans la lutte contre le cancer n'avance-t-il pas proportionnellement aux efforts déployés et aux sommes investies? Une explication réside dans la préférence injustifiée donnée à l'expérimentation animale. D'importantes différences génétiques,⁴⁰ moléculaires,⁴¹ immunologiques⁴² et cellulaires⁴³ entre l'homme et l'animal ont empêché que les modèles animaux servent à la recherche de remèdes efficaces dans la guérison du cancer. L'animal le plus souvent utilisé est la souris, bien que la propre revue spécialisée de l'industrie, *Lab Animal*, admette elle-même que «les souris sont en fait de piètres modèles pour la plupart des cancers humains.»⁴⁴ Selon Robert Weinberg, éminent cancérologue, «Les modèles animaux précliniques des cancers humains, sont, en grande partie, lamentables... Les entreprises pharmaceutiques utilisant ces modèles gaspillent chaque année des centai-

nes de millions de dollars.»⁴⁵ Clifton Leaf, lui-même un rescapé du cancer, est d'avis que «si la guerre contre le cancer s'est engagée dans une mauvaise voie, c'est en grande partie parce qu'elle a misé sur la souris.»⁴⁵

2. Le SIDA

Malgré une pratique largement répandue depuis le début des années 80, les modèles animaux n'ont permis aucune contribution essentielle à la recherche sur le SIDA. Tandis que les souris, les lapins et les singes nés avec de sévères déficiences immunitaires combinées peuvent être infectés par le virus du SIDA (VIH), aucune de ces espèces ne développe toutefois le syndrome humain du SIDA.⁴⁶ Parmi plus de 150 chimpanzés infectés depuis 1984 par le VIH, un seul aurait développé des symptômes similaires à ceux du SIDA.^{47,48} Même certains chercheurs sur le SIDA reconnaissent que les chimpanzés, en tant que parents d'une espèce menacée développant rarement un syndrome similaire à celui du SIDA, ne peuvent guère servir de modèles animaux utiles pour la compréhension du mécanisme d'infection et des moyens de traitements éventuels.⁴⁹

D'autres syndromes de déficience immunitaire provoqués par virus chez des animaux ont été vantés comme étant des modèles précieux dans le domaine du SIDA; or ils se différencient nettement du SIDA au niveau de leurs structures virales, de leurs symptômes et de la progression de la maladie.⁵⁰ Parlant d'un traitement anti-SIDA approprié, Michael Wyand, expérimentateur sur les animaux, reconnaît: «Les remèdes anti-virus potentiels ont été vérifiés en appliquant des systèmes *in vitro*; ceux qui présentaient un profil de sécurité acceptable ont été directement appliqués à des êtres humains, avec peu de données soutenant l'efficacité et émanant d'un quelconque système [animal] *in vivo*. Les raisons en sont complexes, mais justifient certainement ... le point de vue défendu durablement par de nombreuses personnes qu'aucun modèle animal pertinent n'existe pour l'infection à VIH de l'homme.»⁵¹

Margaret Johnston, spécialiste de la recherche sur le SIDA, entérine cette déclaration: «Les modèles [animaux] VIH/SIDA n'ont mis au jour aucune interdépendance d'immunité parfaitement claire ni n'ont livré aucun résultat relatif à l'efficacité potentielle

de différents projets de vaccins.»⁵² En effet, entre le premier essai clinique de vaccin contre le VIH sur des êtres humains, en 1987, et l'été 2006, plus de 100 essais cliniques ont été financés par l'Institut national des maladies allergiques et infectieuses [U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases]. Or, la totalité des vaccins préventifs (plus de 50) et des vaccins thérapeutiques (plus de 30) qui s'étaient avérés efficaces contre le VIH/SIDA dans les études sur les singes ont échoué lors des essais sur l'homme.⁵³

Des examens cliniques sur l'homme ont permis d'isoler le VIH, de mettre en lumière le déroulement naturel de la maladie et d'identifier les facteurs de risque.⁵⁴ De plus, la recherche *in vitro* (culture de cellules et de tissus) avec l'utilisation de globules blancs humains a prouvé l'efficacité – mais aussi la toxicité – des médicaments anti-SIDA, y compris l'AZT,⁵⁵ le 3TC⁵⁶ et les inhibiteurs de protéases.⁵⁷ La loi fédérale américaine exige cependant toujours des tests de toxicité inutiles et non fiables sur les animaux.

3. La psychologie et la toxicomanie

Les «modèles» animaux que les chercheurs exposent traditionnellement, dans le cadre de la psychologie expérimentale, à des stimuli douloureux pour étudier leur comportement, ont été fortement critiqués: l'argumentation repose en partie sur le fait que les problèmes psychologiques humains reflètent des facteurs familiaux, sociaux et culturels qui ne peuvent pas être simulés chez des êtres non humains.⁵⁸⁻⁶³ La plupart des psychologues désapprouvent en effet l'expérimentation psychologique qui fait souffrir les animaux.⁶⁴

Les expériences de Harry Harlow au cours des années 50 et 60 sur la privation d'amour maternel comprenaient entre autres la séparation des singes nouveaux-nés de leurs mères et leur élevage en isolation totale ou avec des «mères de remplacement» en fil de fer et en tissu. Leur peur et leurs troubles psychiques ultérieurs démontraient, selon Harlow, l'importance du contact maternel. Ceci avait toutefois déjà été prouvé suffisamment dans le cadre de plusieurs études sur des êtres humains.⁶⁵⁻⁶⁸

Malgré leur caractère superficiel inhérent, de nombreuses études sur la privation de l'amour maternel continuent d'être effec-

tuées, mettant l'accent sur leur importance pour la psychologie de l'évolution humaine, la psychopathologie et même les fonctions immunitaires et hormonales.⁶⁷⁻⁶⁹

Bien que les psychologues cliniques ignorent la littérature sur l'expérimentation animale, la psychologie expérimentale continue l'expérimentation douloureuse sur les animaux. L'examen de deux revues de psychologie clinique a révélé que seules 33 des 4425 citations (0.75 %) faisaient référence à des études utilisant l'expérimentation animale.⁷⁰

Les modèles animaux pour l'alcoolisme et les autres dépendances aux drogues sont d'une conception également erronée, car ils ne peuvent refléter les facteurs décisifs de nature sociale, héréditaire et mentale. Le pharmacologue Vincent Dole admet: «Une administration d'alcool aux animaux durant 60 ans n'a conduit ni à des connaissances fondamentales sur les causes de ce comportement autodestructif, ni à un point commun convaincant de la consommation pathologique d'alcool.»⁷¹

4. Les maladies génétiques

Les scientifiques ont décelé les défauts génétiques de nombreuses maladies héréditaires, y compris la fibrose kystique et le cancer du sein héréditaire. Pour tenter de «simuler» ces maladies chez les animaux, les scientifiques utilisent la plupart du temps des animaux – des souris, le plus souvent – présentant des défauts génétiques spontanés ou produits en laboratoire. Les maladies génétiques reflètent toutefois les interactions entre le gène défectueux, les autres gènes et l'entourage. En conséquence, presque tous ces modèles ont échoué dans leur tentative de reproduire les traits essentiels des conditions humaines analogues.⁷² Ainsi, si les souris transgéniques porteuses du même défaut génétique que les humains atteints de fibrose kystique ne présentent pas les obstructions du pancréas ou les infections pulmonaires dont souffrent les humains atteints de cette maladie,⁷² c'est parce que les souris et les hommes ont des systèmes métaboliques différents.⁷³

B. Tests de toxicité

De nombreux tests de toxicité standards sur les animaux ont été amplement critiqués par des cliniciens et des toxicologues. C'est



Les résultats obtenus grâce au test DL₅₀ sont extrêmement peu fiables.

le cas pour le test de la dose létale 50 (DL₅₀), qui détermine la quantité d'un médicament, d'un produit chimique ou d'un produit ménager nécessaire pour tuer 50 % d'un groupe d'animaux de test: elle est en effet administrée à un nombre de 60 à 100 animaux (généralement rats et souris), dont la plupart subissent des souffrances atroces. Cependant, en raison de la difficulté d'appliquer ces résultats aux êtres humains, le test est extrêmement peu fiable.⁷⁴ En outre, les tests qui, en laboratoire, utilisent les mêmes substances de test four-

nissent souvent des données très différentes les unes des autres, parce que les variables telles que la différence d'âge, de sexe, de poids et de lignée des animaux peuvent influencer considérablement les résultats.^{75,76} Les tests *in vitro* ont donc été validés pour remplacer le test DL₅₀,⁷⁶⁻⁷⁸ éliminé en 2002 des lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques [Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)] sur les essais des produits chimiques.⁷⁹

Le test d'irritation oculaire de Draize, qui consiste à appliquer des substances irritantes sur les yeux de lapins non anesthésiés, fournit des résultats en eux-mêmes trop peu fiables pour en déduire le taux de toxicité pour l'homme.⁸⁰ Le fait est que les hommes et les lapins se distinguent au niveau de la structure de la paupière et de la cornée ainsi que de la production lacrymogène. Ainsi, lors d'une comparaison des données de l'homme et du lapin, relative à la durée des inflammations des yeux après exposition à 14 produits ménagers, les données différaient les unes des autres d'un facteur allant de 18 à 250.⁸¹ Une série de tests *in vitro* serait pourtant moins coûteuse et probablement bien plus précise que le test de Draize.^{75,82}

Les expériences sur les animaux pour les substances cancérigènes, utilisant en général les rongeurs, manquent elles aussi notablement de fiabilité. Il ressort d'une étude réalisée par Lester Lave et al. que le taux de faux positifs dans les tests sur les rongeurs atteint 95 %.⁸³ Les auteurs ajoutaient par ailleurs que «les tests sur les substances cancérigènes pour l'homme qui font appel aux essais biologiques à long terme sur les rongeurs sont fort coûteux, demandent du temps et fournissent des résultats incertains.» Le coût exorbitant de ces recherches a récemment été révélé dans une étude elle-même consacrée à l'évaluation de plus de 500 études sur des rongeurs, dont il ressort que les essais sur cette espèce animale n'ont aucune valeur scientifique et sont indéfendables du point de vue financier.⁸⁴

Une combinaison de tests *in vitro* fournit des résultats semblables aux données existantes sur le pouvoir cancérigène et se révèle considérablement moins coûteuse que les tests sur les animaux.⁸⁵ A la fin des années 80, l'Institut national du cancer aux Etats-Unis [National Cancer Institute, (NCI)] a mis au point un échantillon de 59 lignées de cellules cancéreuses humaines afin de cribler des composés et de déceler des activités ayant une efficacité contre le cancer, parce qu'il n'était pas satisfait des résultats obtenus précédemment par les criblages primaires *in vivo* [tests de recherche sur le cancer, effectués sur des animaux].⁸⁶ Cet échantillon a remplacé l'expérimentation animale au NCI en 1990, alors que l'Institut avait également adopté un échantillon d'environ 100 lignées de cellules humaines pour cribler des composés et en déceler le pouvoir cancérigène.⁸⁷

L'expérimentation animale est tout aussi peu fiable pour détecter les substances tératogènes (médicaments et produits chimiques causant des malformations congénitales). En effet, selon l'étude menée par Jarrod Bailey et al. sur l'expérimentation de 1396 substances différentes sur des animaux, près de la moitié des substances causant des malformations congénitales chez les humains se sont révélées sans danger pour les animaux. Inversement, près de la moitié des substances sans danger pour les humains se sont révélées dangereuses pour les animaux. Par ailleurs, près du tiers de toutes les substances testées donnait un résultat différent selon l'espèce animale utilisée.⁸⁸ Dans le cas d'animaux gestants, les

différences de structure physiologique, de fonction et de biochimie du placenta exacerbent les différences généralement constatées entre les espèces dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments et des produits chimiques, ce qui rend impossible les prévisions fiables au sujet des femmes enceintes.⁸⁸

Les tests *in vitro* – comme le test sur les cellules-souches embryonnaires, voire sur des embryons, et la culture en micromasse – fournissent des données bien plus fiables et prévisibles. Ils sont aussi nettement moins coûteux que les tests sur les animaux visant à détecter les substances tératogènes. Certes, ces tests *in vitro* se font actuellement avec des cellules et des embryons d'animaux (ce qui rend difficile l'extrapolation de leurs résultats à l'être humain), mais les progrès des techniques de culture de cellules humaines devraient, à l'avenir, permettre d'évaluer avec bien plus d'exactitude les substances tératogènes pour les hommes dans le cadre de tests *in vitro*.⁸⁸

C. Enseignement médical

Les laboratoires animaux ne sont pas indispensables à l'apprentissage des principes biologiques et médicaux ni à la transmission du savoir-faire aux étudiants en médecine; 85 % des facultés de médecine américaines et canadiennes ont d'ailleurs supprimé les laboratoires animaux de leur cursus.⁸⁹ Il existe d'autres méthodes d'enseignement efficaces, telles que l'enseignement ex cathedra et les supports de cours écrits, les vidéos et les programmes interactifs de réalité virtuelle, les rencontres supervisées de patients et la participation à des opérations chirurgicales ou encore les simulateurs de patients programmables à apparence humaine. Des études comparatives de techniques de simulation pour de nombreux volets de l'enseignement médical (par exemple l'anatomie, la physiologie, la pharmacologie, le savoir-faire chirurgical, la gestion des traumatismes et les procédures invasives) ont à plusieurs reprises révélé de meilleurs résultats chez les étudiants, moins de complications chez les patients, une meilleure réceptivité de la part des internes et une meilleure utilisation des heures d'enseignement et des ressources.⁹⁰⁻⁹⁹

Autre preuve que l'enseignement médical fondé sur la simulation est en passe de s'imposer, l'American College of Surgeons (ACS) approuve et emploie le simulateur TraumaMan® pour remplacer les animaux et les corps de personnes décédées dans son programme Advanced Trauma Life Support (ATLS). Par ailleurs, au printemps 2006, l'ACS a procédé à une réforme radicale de l'enseignement, qui intègre un grand nombre de simulateurs dans l'optique de supprimer le recours aux animaux dans ses conférences et ses programmes d'enseignement; il a également mis en place le programme Accredited Education Institutes de façon à atteindre le même objectif dans les programmes d'enseignement chirurgical.¹⁰⁰

Les limites scientifiques des modèles animaux

Les études sur les animaux ne peuvent ni confirmer ni réfuter les hypothèses sur la physiologie ou la pathologie humaine; l'examen clinique sur l'homme est la seule façon de vérifier de telles hypothèses. Dans le meilleur des cas, les expériences sur les animaux peuvent suggérer de nouvelles hypothèses susceptibles de présenter un intérêt pour l'être humain.^{101,102} Et pourtant, il y a d'innombrables autres façons, bien supérieures, de déduire de nouvelles hypothèses.^{2,101}

Quelle valeur l'expérimentation animale a-t-elle? L'analyse de dix modèles animaux de maladies humaines sélectionnés au hasard par le Comité pour la modernisation de la recherche médicale [Medical Research Modernization Committee (MRMC)] n'a révélé aucune contribution essentielle de l'expérimentation animale sur la santé humaine.¹⁰³ Bien que les conditions transposées de façon artificielle sur les animaux se soient vu attribuer des noms analogues à ceux des maladies humaines simulées, elles se distinguaient fondamentalement de leurs «versions» humaines, tant dans leur cause que dans leur déroulement clinique. L'étude a également révélé que certains traitements efficaces sur les animaux n'apportaient que peu de résultats chez les patients humains ou qu'ils provoquaient des effets secondaires excessifs.¹⁰³ En effet, lorsque les médecins du MRMC évaluent des projets d'expérimentation animale, ils découvrent invariablement que cette forme d'expérimentation

n'a que peu de pertinence, voire aucune, pour la compréhension ou le traitement des maladies humaines.¹⁰⁴⁻¹¹⁰

Les évaluations réalisées par le MRMC ont mis en évidence que la divergence entre les modèles animaux et les maladies humaines conduit les chercheurs à examiner les aspects de l'état de l'animal qui présentent des similitudes avec les caractéristiques de la maladie humaine. Les différences fondamentales au niveau de l'anatomie, de la physiologie ou de la pathologie ne sont généralement pas prises en compte, elles sont même parfois sciemment ignorées. La plupart des processus de maladie ayant des répercussions sur l'ensemble du système et comprenant beaucoup de facteurs interactifs, la concentration sur un seul aspect d'une maladie donne une impression fautive de la complexité des organismes biologiques.

Contrairement à l'examen clinique sur les humains, l'expérimentation animale inclut la manipulation de conditions induites de façon artificielle. De plus, le cadre extrêmement factice que représente un laboratoire stresse inévitablement tous les animaux: cette tension se manifeste par des variations du pouls, de la tension, du niveau hormonal, des activités immunologiques et de multitudes d'autres fonctions dans tout l'organisme.^{111,112} En fait, la plupart des «découvertes» effectuées en laboratoire ne font que refléter les conditions factices caractéristiques des laboratoires.^{10,113-119}

Ainsi, par exemple, l'artefact consécutif à des attaques d'apoplexie provoquées artificiellement chez les animaux a plusieurs fois induit les chercheurs en erreur.^{117,120} Macleod et al. ont présenté un rapport sur plus de 4000 études démontrant l'efficacité de plus de 700 substances dans des modèles animaux d'accidents vasculaires cérébraux.¹²¹ Environ 150 substances ultérieurement testées sur des êtres humains n'ont montré aucun résultat.¹²² Seule l'administration de l'activateur tissulaire du plasminogène (rt-PA) dans les trois heures suivant le début de l'accident vasculaire cérébral a permis de réduire les symptômes; or elle s'accompagnait d'une occurrence dix fois plus élevée d'hémorragies intracérébrales, et n'en a pas pour autant augmenté le taux de survie.¹²³ David Wiebers et al. sont parvenus à la conclusion suivante: «Nous ne trouverons pas de réponses à bon nombre de nos questions concernant la physiopathologie et le traitement

des accidents vasculaires cérébraux si nous persistons à essayer de reproduire plus exactement la situation de l'homme chez les animaux; nous devons bien plus mettre au point des techniques qui nous permettront d'examiner le métabolisme de base, la pathophysiologie et des images anatomiques détaillées sur l'être humain.»¹¹⁷

Depuis 1990, des centaines de thérapies géniques testées avec succès sur les animaux ont été testées sur des milliers de patients dans le monde entier. Toutefois, seule l'une d'entre elles, pour les enfants atteints d'une immunodéficience sévère l'X-SCID, semble avoir réussi. Pourtant, trois des dix enfants chez qui le traitement a fonctionné ont développé une leucémie et l'un d'entre eux en est mort: il s'agit là d'un effet secondaire que les expériences sur les animaux n'avaient pas permis de prévoir, ce qui a conduit la Food and Drug Administration (FDA) américaine à arrêter plusieurs essais de thérapie génique sur les êtres humains en 2005.^{124,125} De même, une thérapie génique qui guérissait les chiens hémophiles et faisait l'objet d'une large propagande a été interrompue en 2004 en raison de «problèmes de sécurité» – y compris des défaillances hépatiques – «survenus lors des essais sur des êtres humains, alors que les tests sur les animaux ne les avaient pas laissé prévoir.»^{126,127}

Les expériences sur les animaux induisent souvent en erreur.¹²⁸ Ainsi, l'agent pharmacologique qu'est le milrinone a bien augmenté le taux de survie des rats atteints de défaillances cardiaques provoquées artificiellement; pourtant, chez les êtres humains auxquels il a été administré, ce médicament a provoqué jusqu'à 30 % d'augmentation de la mortalité.¹²⁹ Quant à la fialuridine, qui semblait particulièrement sûre à la lumière des tests sur les animaux, elle a provoqué une défaillance hépatique chez sept des quinze personnes qui en ont absorbé; cinq d'entre elles y ont succombé, deux ont dû subir une transplantation hépatique.¹³⁰ Par ailleurs, les recherches effectuées sur des animaux n'ont pas permis de laisser prévoir les graves troubles des valves cardiaques constatés chez les personnes ayant pris les médicaments amincissants que sont la fenfluramine et la dexfenfluramine.¹³¹

Autre exemple: les hormonothérapies substitutives ont augmenté le risque de maladies cardiaques, de cancer du sein et d'accidents

vasculaires cérébraux chez les femmes, alors que les expériences sur les souris, les lapins, les porcs et les singes avaient prédit l'effet inverse.¹³² A la lumière des expérimentations sur les animaux, l'analgésique Vioxx – largement prescrit en cas d'arthrite avant d'être mondialement retiré du marché en 2004 pour avoir causé quelque 320 000 crises cardiaques, accidents vasculaires cérébraux et insuffisances cardiaques dans le monde entier, dont 140 000 se sont révélés fatals – semblait à prime abord sans danger, voire carrément bénéfique pour le cœur.¹³³ David Graham, directeur adjoint responsable des sciences et de la médecine au service de la FDA chargé d'évaluer l'innocuité des médicaments, a ainsi déclaré que le Vioxx constituait «la plus grande catastrophe en matière de sécurité des médicaments de l'histoire des États-Unis et du monde».¹³⁴ L'expérimentation sur les animaux n'a pas non plus permis de prévoir les cas de cécité partielle ou totale dont l'occurrence a été imputée à la prise de Viagra contre les troubles de l'impuissance masculine.^{135,136} Malgré des tests obligatoires et intensifs sur les animaux, les effets nocifs des médicaments restent la 5^{ème} cause de mortalité aux États-Unis, où ils sont responsables de plus de 100 000 décès par an.¹³⁷

A Londres, en mars 2006, un nouvel anti-inflammatoire appelé TGN1412 a causé des réactions catastrophiques, y compris des insuffisances multiples, chez chacun des six volontaires de la phase 1 des essais cliniques; pourtant, il avait été «prouvé» dans le cadre des expériences sur des singes que même un dosage jusqu'à 500 fois supérieur à celui administré aux humains était sans danger. Nombreuses ont été les déclarations selon lesquelles les tests sur les animaux donnaient une fausse impression de sécurité. Cet incident a d'ailleurs donné lieu à des appels à la révision des critères de test pour l'innocuité des médicaments et de la conception des essais cliniques.¹³⁸

Dans le cadre des tests sur les animaux destinés à déterminer l'effet carcinogène de l'édulcorant synthétique saccharine, la dose administrée quotidiennement aux rats en fonction de leur poids équivalait à la consommation, par l'être humain, d'environ 1100 canettes de soda additionné de saccharine. Or un dosage aussi élevé peut provoquer le cancer, indépendamment de l'effet carcinogène effectif d'une substance à des niveaux d'absorp-

tion typiques pour l'être humain.¹¹⁶ La transposition de telles données sur les êtres humains est d'autant plus problématique que le cancer de la vessie provoqué par la saccharine ne frappe que les rats mâles. Il a été ultérieurement constaté que les rats possèdent une plus grande concentration d'une certaine protéine (inexistante chez les humains) que n'en présente l'organisme des rates. Cette protéine engendre une interaction avec la saccharine et forme des cristaux irritants qui, à leur tour, provoquent le cancer. Le fait que certains rats ont développé un cancer n'explique pas (et ne le peut pas) si la saccharine provoque ou non le cancer chez les humains.¹³⁹

De même, l'édulcorant synthétique qu'est l'aspartame est toujours testé sur les animaux, et les autorités continuent d'évaluer les résultats de ces études, bien que sa consommation par l'homme soit autorisée depuis près de 40 ans de consommation, qu'il soit présent dans plus de 9000 denrées alimentaires et boissons à travers le monde et que les tests sur les animaux manquent de pertinence pour l'être humain. Plus récemment encore, une étude italienne menée en 2005 sur 1800 rats a révélé un risque accru de lymphomes et de leucémies chez les rats auxquels on avait administré de l'aspartame, mais seulement chez les femelles.¹⁴⁰ Une étude subséquente du NCI portant sur 340 045 hommes et 226 945 femmes, présentée lors de la réunion en 2006 de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer [American Association for Cancer Research] a réfuté les résultats sur les rats.¹⁴¹ Ainsi, même si les rats mâles développent un cancer de la vessie à cause de la saccharine et que les rates développent des lymphomes et des leucémies à cause de l'aspartame, aucun des deux édulcorants ne présente de risques de cancer pour les êtres humains, quel que soit leur sexe.

Les scientifiques sont bien conscients du fait que – même au sein de l'espèce humaine – à la fois le sexe, l'appartenance ethnique, l'âge et l'état de santé peuvent fortement influencer sur l'effet des médicaments.^{142,143} L'exemple sans doute le plus frappant de la spécificité de l'effet d'un médicament est celui des jumeaux monozygotes humains, qui réagissent différemment à certaines substances, les disparités augmentant en outre avec le temps.¹⁴⁴ La transposition de données est encore plus périlleuse entre espè-

ces manifestations différentes qu'elle ne l'est au sein de la même espèce. En effet, selon la FDA, pas moins de 92 % de tous les médicaments se révélant inoffensifs et efficaces dans des tests sur les animaux sont ensuite rejetés au cours des essais sur l'homme à cause de leur toxicité ou de leur inefficacité; ils ne peuvent, de ce fait, faire l'objet d'une homologation.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Par ailleurs, plus d'un médicament sur deux parmi les seuls 8 % homologués par la FDA doit ensuite être retiré du marché ou réétiqueté en raison de graves effets indésirables qui n'avaient pu être prévus.¹⁴⁸

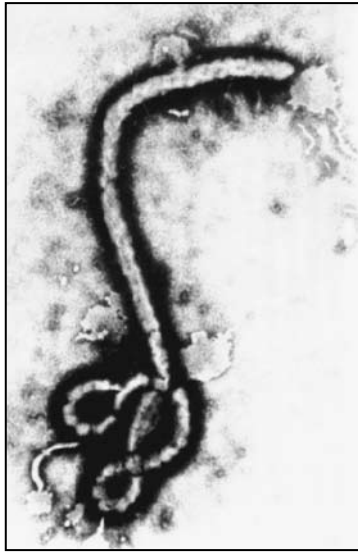
Risques de l'expérimentation animale

Outre le gaspillage des moyens financiers déjà fort limités et l'obtention de résultats trompeurs, l'expérimentation animale comporte de graves risques pour l'homme. Le fait de penser que les connaissances scientifiques donneraient le droit et la nécessité de faire du tort à des êtres parfaitement innocents constitue un véritable danger pour tous les êtres vulnérables. Même après que le monde entier a été scandalisé par l'atrocité des expériences nazies et japonaises sur des prisonniers, d'autres cruautés ont été commises. Ainsi, des chercheurs américains ont privé de traitement des hommes afro-américains atteints de syphilis afin de mieux étudier la progression naturelle de la maladie.¹⁴⁹ Certains ont délibérément exposé des étudiants et des minorités à des produits chimiques toxiques afin de déterminer le seuil de sécurité à respecter pour l'exposition aux pesticides,¹⁵⁰ d'autres encore ont intentionnellement exposé des milliers de civils non informés à des bactéries mortelles dans le cadre d'expériences sur la guerre biologique,¹⁵¹ ont injecté des cellules cancéreuses à plusieurs patients séjournant dans des maisons de retraite,¹⁴⁹ ont fait subir à des patients innocents de dangereuses expériences avec des rayons X¹⁵² et ont transplanté, sans la moindre chance de succès, des organes de primates et de porcs dans le corps d'enfants, de malades chroniques et de personnes en situation précaire.¹⁵³ Le psychiatre Robert Jay Lifton en déduit que la mentalité d'une «science à tout prix» pourrait bien avoir fourni la justification médicale de l'holocauste.¹⁵⁴

De plus, par le biais de la recherche sur les animaux, des êtres humains ont été exposés à un grand nombre de virus mortels étrangers à l'espèce humaine, provenant des primates. Près de seize employés de laboratoires ont été tués par le virus de Marbourg et par d'autres virus propres aux singes, et dans certaines colonies américaines de singes, la maladie d'Ebola s'est manifestée à deux reprises.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Plusieurs vaccins contre la polio prélevés sur des cellules rénales de singes ont exposé des millions d'Américains au virus simien 40, qui transforme les cellules humaines *in vitro* en cellules cancéreuses et qui a été trouvé dans plusieurs types de cancer chez les humains.¹⁵⁸ Sans considération du risque pour la santé publique, des chercheurs ont transplanté des cellules de moelle osseuse de babouins dans le corps d'un patient atteint du SIDA, expérience qui s'est soldée par un échec;¹⁵⁹ en outre, il est possible qu'un grand nombre de virus de babouin que le patient aurait pu transmettre à d'autres personnes aient été mêlés à la moelle osseuse. Il est en effet possible que les expériences sur les animaux aient déclenché l'épidémie du SIDA. Le VIH-1, le principal virus du SIDA, se distingue nettement de tous les autres virus trouvés dans la nature: il existe des preuves selon lesquelles le SIDA résulterait soit de la fabrication du vaccin contre la polio à base de tissus de singe,^{160,161} soit de manipulations dans des laboratoires américains, là où des virus similaires au virus VIH ont été produits dans la recherche sur le cancer et les armes biologiques au début des années 70.¹⁶²

Sans tirer aucune leçon de l'épidémie du SIDA, de nombreux décideurs et cercles d'intérêts industriels continuent d'apporter leur soutien aux transplantations d'organes animaux (de porcs et de primates) sur des êtres humains, interventions connues sous le nom de xénotransplantations. Ayant déjà échoué dans le passé, ces dernières échoueront fort probablement encore à l'avenir pour trois raisons majeures: le rejet du tissu transplanté, l'impossibilité de procéder à un examen du tissu animal pour y détecter des agents pathogènes inconnus, et les frais prohibitifs liés à ces interventions.¹⁶³⁻¹⁶⁵

Dans le domaine en plein essor de la manipulation génétique, on assiste à l'injection de matériel génétique dans des cellules animales afin de modifier le schéma de croissance des animaux



Le contact humain avec du tissu animal lors des xéno-transplantations pourrait provoquer des épidémies dues à des virus mortels tels que le virus Ebola.

L'importance de la recherche clinique

Toute découverte médicale débute généralement par une constatation clinique^{9,10} que les expérimentateurs sur les animaux essaient aussitôt de reproduire en créant des conditions artificielles dans les animaux de laboratoire.⁷ Ces chercheurs ont tendance à faire ressortir les données animales correspondant à l'observation clinique préalable, tandis que les données animales contradictoires (volumineuses en règle générale) sont reçues avec une certaine réserve voire entièrement ignorées. Même si les partisans de l'expérimentation animale s'attribuent généralement les découvertes qui ont en réalité été faites dans un contexte clinique,⁷ de nombreux cliniciens ont reconnu la primauté du rôle joué par la recherche clinique basée sur les êtres humains. Passant en revue l'histoire de l'hépatite, le médecin Paul Beeson conclut: «Dans la compréhension et le traitement des maladies humaines,

ou de les inciter à produire des protéines humaines dans leur lait, leur viande ou leur urine. Le prélèvement de ces protéines expose les êtres humains à de sérieux risques sanitaires, tels que l'exposition aux agents pathogènes (virus, prions et autres microorganismes),^{166,167} le développement d'ulcères cancéreux,^{168,169} l'apparition de réactions allergiques¹⁷⁰ ou encore d'une résistance aux antibiotiques.¹⁷¹ Ces considérations ont, parmi d'autres, mené l'UE à interdire la rBGH, une hormone de croissance bovine fabriquée génétiquement et destinée à augmenter la production de lait chez les vaches.¹⁷²

le progrès doit commencer et finir avec des études sur l'homme... Si l'hépatite peut être qualifiée de «pur» exemple de progrès obtenu par l'étude sur l'homme, il ne s'agit absolument pas d'un exemple isolé; c'est en effet plutôt la règle, puisqu'il en va de même pour l'appendicite, la fièvre rhumatoïde, le typhus, la colite ulcéreuse et l'hyperparathyroïdie.»¹¹

De même, les découvertes-clé dans les domaines de l'immunologie,¹² de l'anesthésie,¹³ du premier secours,¹⁷³ de l'alcoolisme^{71,174} et de la psychopharmacologie^{175,176} se basent en premier lieu sur la recherche clinique et l'examen sur l'homme. La recherche clinique est en outre le seul moyen de développer et d'évaluer l'efficacité de l'éducation en matière de santé publique et celle des programmes de prévention.

Méthodes non animales

La science dispose toujours de plusieurs voies pour traiter une question donnée. En général, l'expérimentation animale est moins efficace et moins fiable que la plupart des méthodes non animales, dont:

1. L'épidémiologie (études sur la population humaine)

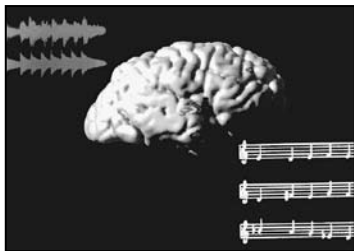
La recherche médicale a toujours tenté d'identifier les causes fondamentales des maladies humaines afin de mettre au point des mesures préventives et thérapeutiques efficaces. Contrairement aux conditions artificielles des modèles animaux, se distinguant en général des conditions humaines dans leur cause et leur mécanisme, les études sur la population humaine se sont révélées fructueuses. Primordiale pour la mise au point de techniques de prévention, l'identification des principaux facteurs de risque entraînant des maladies cardiovasculaires – tels que la cigarette, un taux de cholestérol élevé et l'hypertension – se base par exemple sur des études épidémiologiques.¹⁷⁷ De même, des études sur des tranches de population ont montré que les taux de mortalité sont trois fois plus élevés en cas de consommation prolongée de la cigarette dès le début de l'âge adulte, mais que le fait d'arrêter de fumer à 50 ans réduit ce risque de moitié et que le fait d'arrêter de fumer à 30 ans permet quasiment d'éliminer ce risque.¹⁷⁸

Le potentiel de l'épidémiologie est illustré par le domaine de l'épidémiologie moléculaire, en pleine croissance. Les chercheurs peuvent, grâce à lui, analyser les caractéristiques cellulaires et moléculaires des personnes souffrant d'un cancer ou d'une malformation de naissance et ainsi retracer les mécanismes et les causes de dégénération de l'ADN pour proposer des mesures de prévention et de traitement efficaces.¹⁷⁹

2. Etudes sur les patients

La principale source du savoir médical est, depuis toujours, l'étude directe des maladies humaines grâce à l'observation minutieuse des patients. Le cardiologue Dean Ornish, par exemple, a prouvé qu'une alimentation végétarienne et pauvre en graisse, l'exercice régulier, le fait de ne pas fumer et une meilleure gestion du stress peuvent faire régresser certaines maladies cardiaques.¹⁸⁰ De même, Caldwell Esselstyn a démontré que la réduction des taux de cholestérol en combinaison avec une alimentation à base végétarienne et une médication appropriée peut freiner l'évolution des maladies cardiaques, voire les faire régresser.¹⁸¹ Pour la mise au point des techniques et opérations qui ont sauvé des milliers de personnes, Henry Heimlich s'est basé exclusivement sur la recherche clinique sur l'être humain: on connaît ainsi la «prise Heimlich» pour les victimes d'étouffement et de noyade, l'«opération Heimlich» pour le remplacement de l'œsophage (sonde artificielle) et le «clapet Heimlich» pour les drainages thoraciques.^{173,182}

Les représentations photographiques non invasives, telles que les scanners CAT, IRM, PET et SPECT, ont révolutionné la recherche clinique.¹⁸³⁻¹⁸⁶ Ces appareils permettent l'évaluation continue de la représentation de la maladie chez des patients humains vivants et ont considérablement élargi le savoir médical.



Les illustrations des processus de tomographie de l'émission de positrons (PET) peuvent rendre visibles des régions cérébrales dans différentes fonctions; dans le cas présent, la personne examinée écoute une musique familière.

3. Autopsies et biopsies

Le taux des autopsies effectuées aux Etats-Unis et en Europe est en constante diminution, au grand mécontentement des chercheurs cliniques qui reconnaissent la valeur de cet outil de recherche traditionnel.^{187,188} Les autopsies ont été essentielles pour la compréhension actuelle de nombreuses maladies, telles que les maladies cardiaques,¹⁸⁷ l'appendicite,¹⁸⁷ le diabète^{189,190} et la maladie d'Alzheimer.¹⁰⁴ Même si l'utilité des autopsies se limite en général au stade final de la maladie, les biopsies peuvent toutefois fournir des informations sur les autres stades de la maladie. Par ailleurs, les biopsies diagnostiques à l'aiguille ou à l'endoscope permettent souvent d'obtenir de manière sûre des tissus humains de patients vivants. Ainsi, les biopsies endoscopiques ont démontré que le cancer du colon se développe à partir de tumeurs bénignes, appelées adénomes. A noter, par contre, que dans l'un des principaux modèles animaux, le cancer du colon ne semble pas présenter cette évolution d'adénome en un carcinome.^{191,192} De petites biopsies de la peau (avec capillaires intacts) peuvent se révéler utiles avant ou pendant les essais cliniques de nouveaux médicaments; elles auraient en effet pu révéler les risques cardiovasculaires engendrés par le Vioxx, par exemple, avant même que le médicament soit mis sur le marché.¹⁹³

4. L'évaluation post-marketing

Grâce aux progrès informatiques, on peut aujourd'hui réaliser de larges bases de données détaillées sur les effets secondaires des médicaments.¹⁹⁴ Une base de données centrale dérivée des mesures d'évaluation de post-marketing et comprenant ce type d'informations permet d'identifier rapidement les médicaments dangereux.¹⁹⁵ Un tel système de données augmenterait également la probabilité de détection des effets secondaires utiles des médicaments. En effet, l'observation clinique des effets secondaires a permis la découverte des caractéristiques anti-cancérogènes de médicaments tels que la prednisonne,¹⁹⁶ la moutarde azotée¹⁹⁷ et l'actinomycine D,¹⁹⁸ de l'effet tranquillisant du chlorpromazine,¹⁹⁹ ainsi que de l'effet euphorisant des inhibiteurs MAO²⁰⁰ et des antidépresseurs tricycliques.²⁰¹

5. Autres méthodes non animales

Entre le milieu des années 50 et le milieu des années 80, le NCI a testé 400 000 produits chimiques en tant que substances éventuellement anti-cancérogènes, le plus souvent sur des souris chez lesquelles on avait reproduit l'apparition de la leucémie.²⁰² Or les rares substances efficaces contre la leucémie des souris n'ont eu qu'une influence minimale sur les types principaux de cancers mortels pour les humains.²⁰³ Plus récemment, la recherche a préféré reproduire les cancers humains sur des animaux présentant un système immunitaire déficient, qui ne rejette donc pas les transplantations tissulaires. Cependant, un constat s'impose : d'une part, rares sont les médicaments qui s'étaient révélés prometteurs sur ces modèles et qui ont eu une véritable efficacité clinique; d'autre part, les médicaments dont l'efficacité a été prouvée chez les humains n'ont souvent eu aucun résultat sur ces modèles.²⁰⁴

Par contre, les cultures de cellules et de tissus *in vitro* sont des moyens de recherche particulièrement efficaces. Le NCI est maintenant passé à 60 lignées de cellules cancéreuses humaines *in vitro* – une alternative plus fiable et beaucoup moins onéreuse.²⁰⁵ Par analogie, les tests *in vitro* utilisant des cellules à ADN humain permettent plus facilement de détecter les dégénéralions d'ADN que ne le font les tests sur les animaux.²⁰⁶

Les nouveaux médicaments peuvent être testés sur des tissus humains. Une telle procédure aurait permis de prévoir les réactions catastrophiques au médicament TGN1412 pendant l'essai clinique mené à Londres en 2006.¹³⁸ On soulignera que des entreprises telles que Bioptra et Asterand travaillent exclusivement avec des tissus humains parce que, contrairement à ce qui est le cas avec des tissus animaux, les résultats peuvent directement être extrapolés à l'être humain.²⁰⁷

En ce qui concerne les vaccins, des chercheurs ont découvert dès 1949 que les vaccins extraits de cultures cellulaires humaines sont non seulement plus efficaces, plus sûrs et moins onéreux que ceux qui sont extraits des tissus de singes,^{208,209} mais qu'ils excluent aussi le grave danger de contamination par les virus animaux.²¹⁰ De même, la sécurité des vaccins anti-virus a été augmentée en remplaçant les nombreux tests sur les animaux par des techniques de cultures cellulaires, beaucoup plus sensibles et plus fiables.^{211,212}

Les circuits microfluidiques constituent ce qu'il y a de plus similaire à un corps humain. Intégrés à une puce, ils se composent de minuscules canaux comprenant des cellules de divers organes humains reliés par un produit remplaçant le sang. Les nouvelles substances peuvent ainsi être testées sur un système entier, et rencontrer les cellules humaines dans le même ordre que dans le corps humain. Des senseurs intégrés à la puce communiquent alors des informations destinées à être analysées par informatique. Les circuits microfluidiques devraient pouvoir fournir, à un stade précoce de la phase préclinique, des données nettement plus pertinentes quant aux effets sur l'organisme de l'homme.²¹³

Les modèles informatiques sont à présent tellement sophistiqués que les scientifiques peuvent simuler *in silico*, en l'espace de quelques minutes ou de quelques heures, des expériences qui prendraient des mois, voire des années si elles étaient effectuées sur des animaux. Les médicaments peuvent être conçus de manière rationnelle sur ordinateur avant d'être testés sur des organes virtuels ou dans le cadre d'essais cliniques virtuels. Dans le monde entier, des équipes de chercheurs planchent sur un modèle humain capable de prévoir les réactions de l'homme avec plus de précision que ne pourrait jamais le faire un modèle animal.²¹⁴

Le microdosage est une avancée extrêmement intéressante dans la mise au point des médicaments; cette approche se base sur le principe selon lequel le meilleur modèle de l'homme est l'homme. Le microdosage appliqué à l'homme se fonde sur des techniques d'analyses extrêmement sensibles; il permet d'administrer à des sujets des doses minimales (correspondant à seulement 1 % de la dose normale entière) de nouveaux médicaments afin d'examiner leur évolution dans le corps humain. Cette technique s'est révélée assez précise, les résultats du microdosage correspondant à 70 % à ceux des tests effectués avec une dose normale entière.²¹⁵ Le microdosage devrait remplacer les expériences inutiles et non fiables sur les animaux et faire partie de la phase O des essais précliniques de n'importe quel médicament. Tant la FDA que l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments [European Agency for the Evaluation of Medicinal Products] ont approuvé le recours au microdosage pour accélérer et améliorer la sécurité dans le développement de nouveaux médicaments.²¹⁶

Pourquoi l'expérimentation animale continue d'exister

Si l'expérimentation animale présente autant de défauts, pourquoi continue-t-elle d'être pratiquée? Plusieurs explications sont possibles.

1. Pour les industries chimiques et pharmaceutiques, l'expérimentation animale constitue un refuge juridique important: en cas de décès ou de dégâts causés par des produits chimiques ou par les effets secondaires des médicaments, les entreprises concernées indiquent qu'elles ont effectué les «tests de sécurité» sur les animaux, tels qu'ils sont exigés par les prescriptions légales, et qu'elles ne peuvent donc pas être tenues pour responsables. Par conséquent, les victimes ou leurs familles ne parviennent généralement pas à faire aboutir leurs actions en dommages-intérêts.¹⁴

2. L'expérimentation animale peut facilement être publiée. Dans le monde de la science académique où la règle est «publier ou périr», il ne faut que peu d'originalité ou de compréhension pour reprendre un modèle animal déjà bien défini, changer une variable X ou l'espèce utilisée pour constituer rapidement des données «nouvelles» et «intéressantes». Par contre, il est évident que la recherche clinique, qui s'applique directement aux humains, est plus difficile et onéreuse et requiert plus de temps. Les nombreuses espèces animales disponibles et les possibilités de manipulation presque infinies offrent aussi aux chercheurs l'occasion de «prouver» presque chaque théorie servant leurs besoins économiques, professionnels ou politiques. Par exemple, les chercheurs ont, selon celui qui finançait l'étude, «démonstré» que les cigarettes peuvent ou ne peuvent pas causer le cancer chez les animaux.^{217,218}

3. L'expérimentation animale se perpétue. Les salaires des scientifiques et leur statut professionnel sont bien souvent liés aux fonds de recherche, et la preuve d'expérience et de connaissances spécialisées joue un rôle décisif dans le succès des candidatures de financement. Les chercheurs formés aux techniques de l'expérimentation animale trouvent donc difficile ou inapproprié de se convertir aux nouvelles méthodes, comme les cultures de tissus.

4. L'expérimentation animale est lucrative. Sa position traditionnellement respectée dans la médecine moderne garantit un soutien financier sûr, qui fait souvent partie intégrante du budget d'une université. De nombreux centres médicaux reçoivent des centaines de millions de dollars par an, sous forme de subventions directes, pour l'expérimentation animale; ils reçoivent aussi, en moyenne, plus de 40 % de plus pour les frais fixes prétendument liés à cette recherche. On sait que beaucoup de centres médicaux confrontés à la baisse des revenus cliniques dépendent de cette aubaine financière pour couvrir une grande partie de leurs frais administratifs et de leurs frais de construction ainsi que l'entretien de leurs bâtiments; ils éternisent par conséquent le système de l'expérimentation animale en vantant ses mérites dans les médias et auprès des législateurs.

5. Les expériences sur les animaux semblent plus «scientifiques» que la recherche clinique. Les chercheurs soulignent souvent que les tests en laboratoires sont «contrôlés», parce qu'ils sont en mesure de changer les variables une par une. Ce contrôle est toutefois illusoire. Chaque modèle animal se distingue d'innombrables façons de la physiologie et de la pathologie humaine. En outre, l'environnement du laboratoire en soi crée des variables contradictoires, telles que le stress et une pathologie non souhaitée ou inconnue chez les animaux. De telles variables peuvent avoir des influences sur l'ensemble du système, falsifier les résultats des tests et miner la transmission des connaissances sur l'homme.

6. La moralité de l'expérimentation animale est rarement remise en question par les chercheurs, qui préfèrent défendre dogmatiquement la pratique plutôt que d'affronter les questions éthiques évidentes qu'elle génère.²¹⁹⁻²²² Le langage des expérimentateurs sur les animaux trahit leur tentative d'éviter les questions éthiques. Ainsi, ils «sacrifient» les animaux plutôt qu'ils ne les tuent, et s'ils constatent un «malaise» animal, ils ne reconnaissent que rarement la douleur ou les autres souffrances.²²³ Les jeunes scientifiques apprennent rapidement de leurs supérieurs hiérarchiques comment reprendre cette attitude; citons le sociologue Arnold Arluke: «Un message – presque un avertissement – qu'ont reçu les nouveaux venus était qu'il est controversé ou risqué d'admettre des doutes moraux: ceci équivaldrait à admettre que

quelque chose ne tourne pas rond avec l'expérimentation animale, et donnerait alors des «munitions à l'ennemi».»²²³ E. J. Moore, médecin, souligne également: «Malheureusement, par crainte de nuire à leur carrière, les jeunes médecins ne peuvent rien dire, du moins en public, au sujet du mauvais traitement infligé aux animaux de laboratoire.»²²⁴

Le matériel à l'appui disponible indique que de nombreux expérimentateurs sur les animaux ne veulent pas admettre – ou même percevoir – que les animaux ressentent de la douleur et des souffrances. Ainsi par exemple, la sociologue Mary Phillips a observé comment, dans le cadre de différents tests, des expérimentateurs tuent des rats avec des substances hautement toxiques, provoquent un cancer chez des rongeurs, soumettent des animaux à de graves opérations sans anesthésie post-opérative et procèdent à de nombreux autres traitements douloureux sans administrer la moindre anesthésie ou le moindre calmant aux animaux. Nonobstant ces faits, aucun des chercheurs n'a admis dans son rapport annuel au département américain de l'agriculture [U.S. Department of Agriculture (USDA)] que les animaux avaient souffert de douleurs non atténuées ou de malaises.²²⁵ Phillips relate: «Encore et toujours, les chercheurs m'ont assurée que dans leurs laboratoires, les animaux n'étaient jamais blessés ... La «douleur» signifiait une douleur infligée à un certain animal lors d'une opération, et rien d'autre ... Questionnés au sujet de la souffrance psychologique ou émotionnelle, de nombreux chercheurs étaient incapables de répondre.»²²⁵

De même, une étude publiée dans le *British Medical Journal* a révélé que les neurologues canadiens ayant passé un an de leur formation à faire des expériences sur des animaux de laboratoire «s'étaient tellement endurcis face à la souffrance des animaux que pendant un certain temps après leur retour au travail clinique, ils étaient incapables de reconnaître lorsqu'un patient souffrait.»²²⁶

La défense éthique de la pratique de la part des expérimentateurs sur les animaux a toujours été superficielle et au service de leur propre intérêt. En général, ils ne renvoient qu'à la prétendue utilité pour l'humanité, se contentant d'avancer l'argument que la fin justifie les moyens,²²⁷⁻²²⁸ sans toutefois jamais pouvoir étayer leurs assertions par des preuves scientifiques.²²⁹ Ils ajoutent souvent



Un grand nombre d'animaux démontrent par leur comportement que leurs émotions et leurs pensées sont très semblables à celles des humains.

que les animaux sont «inférieurs» et que certaines caractéristiques humaines comme l'intelligence, la structure familiale, le lien social, les aptitudes de communication et l'altruisme leur font défaut par rapport aux humains. Cependant, de nombreux animaux – dont les rats, les porcs, les chiens, les singes et les anthropoïdes – font preuve d'une réflexion logique et/ou manifestent de l'altruisme. De plus en plus de preuves démontrent que de nombreux animaux ressentent la même gamme d'émotions que les humains.²³⁰⁻²³² Les souris, par exemple, font preuve de sympathie à l'égard d'autres souris qui souffrent dans leur cage.²³³ Les chimpanzés et les gorilles peuvent apprendre le langage par signes humains et communiquer entre eux par signes, même en l'absence des humains.^{234,235}

Le grand public, qui se préoccupe de la protection des animaux, a été convaincu que les animaux de laboratoire ne souffrent que rarement. Les expérimentateurs sur les animaux citent souvent une statistique de l'USDA, établie par des chercheurs eux-mêmes, affirmant que seuls 6 à 8 % des animaux utilisés dans les expériences sont soumis à des douleurs non atténuées par une anesthésie ou un calmant.²³⁶ Cependant, les souris, rats et oiseaux, qui constituent plus de 90 % des animaux utilisés pour l'expérimenta-

tion animale aux Etats-Unis, ne se voient pas accorder la moindre protection par la législation sur la protection des animaux [Animal Welfare Act].²³⁷

Le grand public est clairement mal à l'aise par rapport à l'expérimentation animale. En 2006, un sondage effectué en Grande-Bretagne, par exemple, a montré que, sur près d'un million de personnes interrogées, 51 % n'approuvaient pas l'expérimentation animale.²³⁸ La recherche médicale ayant pour but la protection du public et étant financée en grande partie par ses impôts et ses dons, son avis devrait être respecté et pris en compte.

Les dizaines de millions d'animaux utilisés et tués dans les laboratoires américains souffrent en général énormément, souvent de peur et de douleurs physiques. Ils souffrent quasiment toujours de la douleur de séparation qui leur est infligée par leur emprisonnement, qui fait fi de leurs besoins psychologiques et physiques les plus fondamentaux.

Conclusion

La valeur de l'expérimentation animale est fortement exagérée par les milieux qui, pour des raisons purement économiques, ont intérêt à ce qu'elle soit maintenue. L'expérimentation animale se concentrant sur des pathologies artificiellement créées et incluant des variables contradictoires et étant douteuse du fait des différences anatomiques, physiologiques et pathologiques entre les humains et les animaux, elle représente par sa nature une méthode peu valable pour l'examen des processus des maladies humaines. Les milliards de dollars investis chaque année dans l'expérimentation animale trouveraient une utilisation bien plus efficace, effective et humaine s'ils étaient utilisés au profit de la recherche clinique et épidémiologique et des programmes de santé officiels.

Références et notes

1. Ensemble, le Comité médical pour une médecine responsable [Physicians Committee for Responsible Medicine, Washington, D.C., U.S.A., www.pcrm.org], le Comité pour la modernisation de la recherche médicale [Medical Research Modernization Committee, Cleveland, Ohio, U.S.A., www.mrmcmmed.org] et les Européens pour le progrès médical [Europeans for Medical Progress, London, U.K., www.curedisease.net] réunissent plus de 10 000 membres, médecins et scientifiques, dont la plupart adoptent une position particulièrement critique vis-à-vis de l'expérimentation animale.
2. Barnard ND, Kaufman SR. Animal research is wasteful and misleading. *Scientific American* 1997; Feb: 80-82.
3. Mukerjee M. Trends in animal research. *Scientific American* 1997; Feb: 86-93.
4. www.curedisease.net/news/040903.shtml.
5. Loeb JM, Hendee WR, Smith SJ, Schwartz R. Human vs. animal rights: In defense of animal research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 262: 2716-2720.
6. Botting JH, Morrison AD. Animal research is vital to medicine. *Scientific American* 1997; Feb: 83-85.
7. Reines BP. On the locus of medical discovery. *Journal of Medicine and Philosophy* 1991; 116: 183-209.
8. Reines BP. On the role of clinical anomaly in Harvey's discovery of the mechanism of the pulse. *Perspectives in Biology and Medicine* 1990; 34: 128-133.
9. McQuarrie I. *The Experiments of Nature and Other Essays from the Porter Lectures*. Lawrence, Kansas, University of Kansas Press, 1944.
10. Peller S. *Quantitative Research in Human Biology and Medicine*. Bristol, England, John Wright & Sons, 1967.
11. Beeson PB. The growth of knowledge about a disease: hepatitis. *American Journal of Medicine* 1979; 67: 366-370.
12. Good RA. Runestones in immunology. *Journal of Immunology* 1976; 117: 1413-1428.
13. Good RA. Keystones. *Journal of Clinical Investigation* 1968; 47: 1466-1471. Beeson et Good ont récemment insisté sur le fait qu'ils ne s'opposent pas à l'expérimentation animale et qu'ils la considèrent comme essentielle pour le progrès médical. Leurs articles parlent toutefois d'eux-mêmes.
14. Greek CR, Greek JW. *Sacred Cows and Golden Geese*. New York, Continuum, 2000.
15. Greek CR, Greek JW. *Specious Science*. New York, Continuum, 2002.
16. Greek JS, Greek CR. *What Will We Do If We Don't Experiment on Animals? Medical Research for the Twenty-First Century*. Victoria, B.C., Trafford, 2004.
17. Brecher R. *The Consumers Union Report on Smoking and the Public Interest*. Mount Vernon, Consumers Union, 1963.

18. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: A preliminary report. *British Medical Journal* 1954; 1: 1451-1455.
19. Northrup E. Men, mice, and smoking, in *Science Looks at Smoking*. New York, Coward-McCann, 1957, p 133.
20. Enterline PE. Asbestos and cancer, in Gordis L (ed). *Epidemiology & Health Risk Assessment*. New York, Oxford University Press, 1988.
21. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, et al. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *British Medical Journal* 1990; 300: 423-429.
22. Wald ML. Pioneer in radiation sees risk even in small doses. *New York Times* Dec 8, 1994, p A1.
23. Stewart A. Alternative sources of risk estimates for cancer effects of radiation. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 1995; 62: 380-385.
24. Gould JM, Sternglass EJ. Nuclear fallout, low birthweight, and immune deficiency. *International Journal of Health Science* 1994; 24: 311-335.
25. Bross ID. Fifty Years of Folly and Fraud "In the Name of Science." Buffalo, *Biomedical Metatechnology*, 1994.
26. Ainley CC, Senapati A, Brown IM, et al. Is alcohol hepatotoxic in the baboon? *Journal of Hepatology* 1988; 7: 85-92.
27. Dowling HF. *Fighting Infection*. Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1977.
28. Parish HJ. *Victory with Vaccines*. Edinburgh and London, E&S Livingstone Ltd., 1968.
29. Paul JR. *History of Poliomyelitis*. New Haven, Yale University Press, 1971.
30. Sabin AB. Statement of Albert B. Sabin, M.D. Hearing before the Subcommittee on Hospitals and Health Care of the Committee on Veterans' Affairs of the House of Representatives, April 26, 1984, serial no. 98-48.
31. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissue. *Science* 1949; 109: 85-86.
32. Domingo RT, Fries C, Sawyer P, Wesolowski S. Peripheral arterial reconstruction. Transplantation of autologous veins. *Transactions of the American Society of Artificial Internal Organs* 1963; 9: 305-316.
33. Hume D. Experiences with renal homotransplantation in the human subject. *Journal of Clinical Investigation* 1955; 34: 327-381.
34. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Animals in research. *Journal of the American Medical Association* 1989; 261: 3602-3606.
35. Bailar JC III, Gornik HL. Cancer undefeated. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1569-1574.
36. Beardsley T. A war not won. *Scientific American* 1994; 270(1): 130-138.
37. Jamal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2002; 52: 23-47.
38. US General Accounting Office. *Cancer Patient Survival: What Progress Has Been Made?* Washington, DC, General Accounting Office, 1987.
39. Bailar JC, Smith EM. Progress against cancer? *New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1226-32.
40. Dulbecco R. A turning point in cancer research: Sequencing the human genome. *Science* 1986; 231: 1055-1056.
41. Leavitt J. The case for understanding the molecular nature of cancer: Some recent findings and their implications. *Medical News* Sept 9, 1985.
42. Bross I. Crimes of Official Science. Buffalo, *Biomedical Metatechnology*, 1987.
43. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* 1999; 400: 464-467.
44. *Lab Animal* June 2001; 30 (6): 13.
45. Leaf C. Why we're losing the war on cancer – and how to win it. *Fortune Magazine* March 22, 2004.
46. Gardner MB, Luciw PA. Animal Models of AIDS. *FASEB Journal* 1989; 3: 2593-2606.
47. O'Neil, SP et al. Progressive infection in a subset of HIV-1 positive chimpanzees. *The Journal of Infections Diseases* 2000; 182 (4): 1051-1062.
48. Novembre FJ et al. Rapid CD4⁺ T-cell loss induced by human immunodeficiency virus type 1_{NC} in uninfected and previously infected chimpanzees. *The Journal of Infections Diseases* 2001; 75 (3): 1533-1539.
49. Stott J, Almond N. Assessing animal models of AIDS. *Nature Medicine* 1995; 1: 295-297.
50. *Shortcomings of AIDS-Related Animal Experimentation*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1996.
51. Wyand MS. The use of SIV-infected rhesus monkeys for the preclinical evaluation of AIDS drugs and vaccines. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1992; 8: 349-356.
52. Johnston MI. The role of nonhuman primate models in AIDS vaccine development. *Molecular Medicine Today* 2000; 6: 267-270.
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clinical Research on HIV Vaccines* May 2005. www.niaid.nih.gov/factsheets/clinsch.htm.
54. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention*, 3rd Edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
55. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BS A509U). *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1985; 82: 7096-7100.
56. Soudeyns H, Yao X-J, Gao Q, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and *in vitro* toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189), a novel heterocyclic nucleoside analog. *Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics* 1991; 35: 1386-1390.
57. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 1990; 248: 358-361.
58. Giannelli MA. Three blind mice, see how they run: A critique of behavioral research with animals, in Fox MW, Mickley LD (eds). *Advances*

- in *Animal Welfare Science* 1985/86. Washington DC, Humane Society of the United States, 1985, pp 109-164.
59. Cohen MJ. The irrelevance of animal experimentation in modern psychiatry and psychology, in Cohen MJ, Natelson N (eds) *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1991, pp 91-107.
 60. Cohen MJ. Animal testing [letter]. *Psychiatric News*. Nov 20, 1987.
 61. Bannister D. The fallacy of animal experimentation in psychology, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981, pp 307-317.
 62. Bannister D. The myth of physiological psychology. *Bulletin of the British Psychological Society* 1968; 21: 229-231.
 63. Shapiro K. Animal Models of Human Psychology: *Critique of Science, Ethics and Policy*. Seattle, Hogrefe & Huber, 1997.
 64. Plous S. Attitudes towards the use of animals in psychological research and education: Results from a national survey of psychologists. *American Psychologist* 1996; 51: 1167-1180.
 65. Bowlby J. Maternal care and mental health. Geneva, WHO Monograph Series, No. 2, 1952.
 66. Spitz RA, Wolf KM. Anaclitic depression. *Psychoanalytic Studies of the Child* 1946; 2: 313-342.
 67. Cohen MJ. A critique of the use of maternally deprived monkeys to study alcohol abuse. *MRMC Report* 1996; 9(1): 1-2.
 68. Cohen MJ. A critique of maternal deprivation monkey experiments at The State University of New York Health Science Center. *MRMC Report* 1996; 9(4): 1-8.
 69. Scientists reveal significant behavioral impacts of early life stress, the importance of timed therapies to counteract them. *OHSU News Release* October 24, 2004. www.ohsu.edu/news/2004/102404stress.html.
 70. Kelly JA. Psychological research and the rights of animals: Disagreement with Miller [letter]. *American Psychologist* 1986; 41: 839-841.
 71. Dole VP. On the relevance of animal models to alcoholism in humans. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 1986; 10: 361-363.
 72. Lee T. *Gene Future*. New York, Plenum Pr, 1993, p 177.
 73. Clarke LL, Grubb BR, Gabriel SE, Smithes O, Koller BH, Boucher RC. Defective epithelial transport in a gene-targeted mouse model of cystic fibrosis. *Science* 1992; 257: 1125-1128.
 74. Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the LD50 test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Archives of Toxicology* 1981; 47: 77-99.
 75. Fano A. *Lethal Laws: Animal Testing, Human Health and Environmental Policy*. London, Zed Books, 1997, pp 157-159.
 76. Stephens M. Replacing animal experiments, in Langley G (ed). *Animal Experimentation: The Consensus Changes*. New York, Chapman and Hall, 1989, pp 144-168.
 77. Clemedson C, McFarlane-Abdulla E, Andersson M, et al. MEIC evaluation of acute systemic toxicity. *Alternatives to Laboratory Animals* 1996; 24 (Suppl 1): 273-311.
 78. Shrivastava R. *In vitro* tests in pharmacotoxicology. *Alternatives to Laboratory Animals* 1997; 25: 339-340.
 79. www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34377_2349687_1_1_1_1,00.html.
 80. Sharpe R. The Draize test – motivations for change. *Food and Chemical Toxicology* 1985; 23: 139-143.
 81. Freeberg FE, Hooker DT, Griffith JF. Correlation of animal eye test data with human experience for household products: An update. *Journal of Toxicology – Cutaneous & Ocular Toxicology* 1986; 5: 115-123.
 82. Langley G, Fisher G. *New Perspectives in Cosmetic Toxicology: Non-animal Tier-Testing Strategies*. London, International Fund for Animal Welfare, 1995.
 83. Lave LB, Ennever FK, Rosenkranz HS, Omenn GS. Information value of the rodent bioassay. *Nature* 1988; 336: 631-633.
 84. Seidle T. *Creative Accounting: (Mis)judging the costs and benefits of rodent cancer studies by the UK Home Office* May 2006. PETA Europe Limited. [www.peta.org.uk/feat/pdf/Creative Accounting.pdf](http://www.peta.org.uk/feat/pdf/Creative%20Accounting.pdf).
 85. Worth AP, Balls M (eds). Alternative (non-animal) methods for chemical testing: Current status and future prospects. *Alternatives to Laboratory Animals* 2002; 30 (Suppl 1): 83-93.
 86. <http://dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>.
 87. Kerkvliet GK. Drug discovery screen adapts to changes. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087-8.
 88. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is *in vitro*. *Biogenic Amines*, 2005; 19 (2): 97-145.
 89. www.pcrm.org/resch/meded/index.html.
 90. Fawver AL, Branch CE, Trentham L, Robertson BT, Beckett SD. A comparison of interactive videodisc instruction with live animal laboratories. *American Journal of Physiology* 1990; 259 (Adv Physiol Educ 4): S11-S14.
 91. Hepner LA. *Animals in Education*. Albuquerque, NM, Richmond Pub, 1994.
 92. Tan GM, Ti LK, Suresh S, Ho BS, Lee TL. Teaching first-year medical students physiology: Does the human patient simulator allow for more effective teaching? *Singapore Medical Journal* 2002; 43: 238-42.
 93. Friedrich MJ. Practice makes perfect: Risk-free medical training with patient simulators. *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 2808-12.
 94. Kaufmann CR. Surgical simulation: A clinical perspective. *Military Medicine* 2003; 168: 16-20.
 95. Balcombe J. Medical training using simulation: Toward fewer animals and safer patients. *Alternatives to Laboratory Animals* 2004; 32 (suppl 1): 553-60.

96. Gordon JA, Oriol NE, Cooper JB. Bringing good teaching cases "to life": A simulator-based medical education service. *Academic Medicine* 2004; 79: 23-7.
97. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Gordon DL, Scales RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: A BEME systematic review. *Medical Teacher* 2005; 27: 10-28.
98. Groopman J. A model patient: how simulators are changing the way doctors are trained. *The New Yorker*, May 2, 2005: 48-54.
99. Patel AD, Gallagher AG, Nicholson WJ, Cates CU. Learning curves and reliability measures for virtual reality simulation in the performance assessment of carotid angiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 1796-1802.
100. www.facs.org/education/accreditationprogram/index.html.
101. LaFollette H, Shanks N. Animal models in biomedical research: Some epistemological worries. *Public Affairs Quarterly* 1992; 7: 113-130.
102. LaFollette H, Shanks N. *Brute Science*. New York, Routledge, 1997.
103. Kaufman SR, Reines BP, Casele H, Lawson L, Lurie J. An evaluation of ten randomly chosen animal models of human diseases. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1 (Suppl): 1-128.
104. Kaufman SR, Czarnecki T, Haralabatos I, Richardson M. Animal models of degenerative neurological diseases. *Perspectives on Medical Research* 1991; 3: 9-48.
105. Smith CD. A critique of brain wound research. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 19-24.
106. Buyukmihci NC. Response to Dr. Blakemore's assertion that work involving nonhuman animals has led to significantly greater understanding and treatment of amblyopia. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 57-62.
107. Cohen MJ, Black DN, Fouts RS, Dobbs FW. A critique of neurology experiments at Northwestern University. *Perspectives on Medical Research* 1993; 4: 22-28.
108. Kaufman SR. Animal models of spinal cord injury. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 1-12.
109. Mack JD, Greenberg RA. Review of scoliosis research at the University of Michigan. *Perspectives on Medical Research* 1990; 2: 33-36.
110. Committee on Animal Models in Biomedical Research. *Aping Science*. Medical Research Modernization Committee, New York, 1995.
111. Barnard ND, Hou S. Inherent stress: The tough life in lab routine. *Lab Animal* Sept 1988, pp 21-27.
112. Balcombe JP, Barnard ND, Sandusky C. Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary Topics* 2004; 43: 42-51.
113. Hewitt HB. The use of animals in experimental cancer research, in Sperlinger D (ed). *Animals in Research*. New York, John Wiley & Sons, 1981.
114. Freedman DA, Zeisel H. From mouse to man: The quantitative assessment of cancer risks. *Statistical Science* 1988; 3: 3-28.
115. Smith CD. Head injury research at the University of Cincinnati. *Perspectives on Animal Research* 1989; 1: 9-18.
116. Ames BN, Gold LS. Too many rodent carcinogens: Mitogenesis increases mutagenesis. *Science* 1990; 249: 970-971.
117. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Animal models of stroke: Are they relevant to human disease? *Stroke* 1990; 21: 1-3.
118. Habal MB. The influence of lip repair with and without soft-tissue undermining on facial growth in beagles [discussion]. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988; 82: 756-759.
119. Fernandes D. Animal experimentation: Necessary or not? *Cleft Palate Journal* 1989; 26: 258.
120. Wiebers DO, Adams HP, Whisnant JP. Relevance of animal models to stroke [letter]. *Stroke* 1990; 21: 1091-1092.
121. Macleod MR, O'Collins T, Howells DW, Donnan GA. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. *Stroke* 2004; 35: 1203-8.
122. Macleod M. What can systematic review and meta-analysis tell us about the experimental data supporting stroke drug development? *International Journal of Neuroprotection and Neuroregeneration* 2005; 1: 201.
123. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1581-7.
124. Weiss R. Boy's cancer prompts FDA to halt gene therapy. *Washington Post*, March 4, 2005, p A02.
125. Harris G. Gene therapy is facing a crucial hearing. *New York Times*, March 3, 2005, p A16.
126. Pollack A. Gene therapy for hemophilia shows some promise. *New York Times*, Dec 10, 2002, p F2.
127. Pollack A. Company discontinues trial of hemophilia gene therapy. *New York Times*, May 28, 2004, p C2.
128. Sharpe R. *Science on Trial*. Sheffield, England, Awareness Pub, 1994.
129. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of Oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1468-1475.
130. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 1099-1105.
131. Kolata G. 2 top diet drugs are recalled amid reports of heart defects. *New York Times* Sept 16, 1997, p A1.
132. Couzin J. Estrogen Research: The great estrogen conundrum. *Science*, 2003; 302: 1136-1138.

133. Topol EJ. Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 1707-1709.
134. Graham DJ. Testimony before the U.S. Senate Finance Committee, November 18, 2004.
135. McCollough AR. Four-year review of sildenafil citrate, *Reviews in Urology*, 2002; 4 (suppl 3): S26-S38.
136. More Viagra, blindness questions. *CBS News*, June 27, 2005. www.cbsnews.com/stories/2005/06/27/eveningnews/main704562.shtml?CMP=ILC-SearchStories.
137. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 1200-1205.
138. Editorial. Drugs tests on trial. *Nature* 2006; 440: 970.
139. Cohen SM, Ellwein LB. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990; 249: 1007-1011.
140. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology* 2005; 10: 107-116.
141. Lim U et al. Prospective study of aspartame-containing beverages and risk of hematopoietic and brain cancers. 97th AACR Annual Meeting, abstract #4010, April 4, 2006.
142. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nature Medicine* 1996; 2: 1184-1185.
143. Berardesca E, Maibach IH. Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: Black and White. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 65-70.
144. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005; 102: 10604-9.
145. www.fda.gov/oc/speeches/2004/phrma0403.html.
146. Innovation or stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. U.S. Food and Drug Administration Report, March 2004, p. 8. www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/white-paper.pdf.
147. Harding A. More compounds failing Phase I. FDA chief warns that high drug attrition rate is pushing up the cost of drug development. *The Scientist* Aug. 6, 2004.
148. U.S. General Accounting Office. *FDA Drug Review: Postapproval Risks 1976-1985*. Publication GAO/PEMD-90-15, Washington, D.C., 1990.
149. Barber B. The ethics of experimentation with human subjects. *Scientific American* 1976; 234(2): 25-31.
150. Eilperin J. EPA using data from chemical tests on humans. *Washington Post*, June 17, 2005, p A03.
151. Cole LA. *The Eleventh Plague: The Politics of Biological and Chemical Warfare*. New York, W.H. Freeman & Company, 1996.
152. Kiernan V. Radiation doctors abused trust in the name of science. *New Scientist* Oct 14, 1995, p 8.
153. Annas GJ. Baby Fae: The “anything goes” school of human experimentation. *Hastings Center Report* 1985; 15(1): 15-17.
154. Lifton RJ. *The Nazi Doctors*. New York, Basic Books, 1986.
155. Preston R. *The Hot Zone*. New York, Random House, 1994.
156. Cohen MJ. Ebola Alice? *Texas Republic* 1996; 3(2): 27-30.
157. McKenna MAJ. Monkey virus kills Yerkes researcher. *Atlanta Journal-Constitution* Dec 12, 1997.
158. Pennisi E. Monkey virus DNA found in rare human cancers. *Science* 1997; 275: 748-749.
159. Baboon cells fail to combat AIDS. *Nature* 1996; 379: 577.
160. Hooper E. *The River: A Journey to the Source of HIV and AIDS*. Boston, Little, Brown & Co, 1999.
161. Reinhardt V, Roberts A. The African polio vaccine-acquired immune deficiency syndrome connection. *Medical Hypotheses* 1997; 48: 367-374.
162. Horowitz LG. *Emerging Viruses: AIDS and Ebola*. Rockport, Mass, Tetrahedron, 1996.
163. Allan JS. Xenotransplantation at a crossroads: Prevention versus progress. *Nature Medicine* 1996; 2: 18-21.
164. Fano A, Cohen MJ, Cramer M, Greek R, Kaufman SR. *Of Pigs, Primates and Plagues: A Layperson's Guide to the Problems with Animal-to-Human Organ Transplants*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1997.
165. Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, Patience C, Weiss RA. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1987; 389: 681-682.
166. Kimbrell A. *The Human Body Shop*. San Francisco, HarperCollins, 1994, pp 183-187.
167. Rhodes R. *Deadly Feasts*. New York, Simon & Schuster, 1997.
168. Epstein SS. Unlabeled milk from cows treated with biosynthetic growth hormones: A case of regulatory abdication. *International Journal of Health Services* 1996; 26: 173-185.
169. Epstein SS. A needless new risk of breast cancer. *Los Angeles Times*, March 20, 1994.
170. Challcombe DN, Wheeler EE. Safety of milk from cows treated with bovine somatotropin. *The Lancet* 1994; 344: 815-816.
171. Cummins R. An international boycott of genetically engineered foods. Pure Food Campaign, Washington, DC, March 4, 1997.
172. Leonard RE. Codex at the crossroads: Conflict on trade health. *Nutrition Week* 1995; 25: 4-5.
173. Heimlich HJ, Patrick EA. The Heimlich maneuver: Best technique for saving any choking victim's life. *Postgraduate Medicine* 1990; 87: 68-79.
174. Cohen MJ, Young C. “Alcoholic” Rats and Other Alcohol Research Using Animals. New York, National Research Information Center, 1989.

175. Sitaram N, Gershon S. Animal models to clinical testing – promises and pitfalls. *Progress in Neuropsychopharmacology, Biology and Psychiatry* 1983; 7: 227-228.
176. Davis JM. Antipsychotic drugs, in Kaplan HI, Sadock BJ (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Fourth Ed. Baltimore, William and Wilkins, 1985.
177. Unal B et al. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *British Medical Journal* 2005; 331: 614.
178. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal* 2004; 328: 1519.
179. Lower GM. Human carcinogenesis: A disciplinary perspective. *Medical Hypotheses* 1990; 33: 1-6.
180. Ornish D, for the Multicenter Lifestyle Demonstration Project Research Group. Avoiding revascularization with lifestyle changes: The multicenter lifestyle demonstration project. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 72T-76T.
181. Esselstyn Jr. CB. Updating a 12-year experience with arrest and reversal therapy for coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 1999; 84: 339-341.
182. Heimlich HJ. Advantages and safety of clinical research, in Cohen M, Natelson N (eds). *Facing the Challenge*. Alexandria VA, Concern for Helping Animals in Israel, 1990, pp 123-135.
183. Pechura CM, Martin JB (eds). *Mapping the Brain and Its Functions*. Washington DC, National Academy Press, 1991.
184. Savoy RL. History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging. *Acta Psychologica* 2001; 107: 9-42.
185. Taylor-Robinson SD. Applications of magnetic resonance spectroscopy to chronic liver disease. *Clinical Medicine* 2001; 1: 54-60.
186. Schermund A, Baumgart D, Erbel R. Coronary calcification by electron beam tomography: comparison with coronary risk factors and angiography. *Journal of Cardiovascular Risk* 2000; 7: 99-106.
187. Hill RB, Anderson RE. *The Autopsy: Medical Practice and Public Policy*. Boston, Butterworth, 1988.
188. Kaufman SR. Autopsy: A crucial component of human clinical investigation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1996; 120: 767-770.
189. Opie EL. *Disease of the Pancreas*. Philadelphia, JB Lippincott, 1910.
190. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1920; 31: 437-448.
191. Ahnen DJ. Are animal models of colon cancer relevant to human disease? *Digestive Diseases & Sciences* 1985; 30 (12 Suppl): 103S-106S.
192. Pories SE, Ramchurren N, Summerhayes I, Steele G. Animal models for colon carcinogenesis. *Archives of Surgery* 1993; 128: 647-653.
193. Human Pharmacological Services: *In vitro* Pharmacology Screening in Human Tissue. Biopta, Glasgow, UK. www.biopta.com/upload/file/bioassays/Biopta%20In%20Vitro%20Pharmacology%20Screening.pdf.
194. Lasagna L (ed). *Postmarketing Surveillance of Multisource Drugs*. Boston, Center for the Study of Drug Development, 1986.
195. van Boxtel CJ, Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. *Netherlands Journal of Medicine* 1997; 51: 205-212.
196. Pearson OH, Eliel LP, Rawson RW, et al. ACTH- and cortisone-induced regression of lymphoid tumors in man. *Cancer* 1949; 2: 943-945.
197. Boesen E. *Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer*. London, Edward Arnold, 1969, p 24.
198. Coley WB. A preliminary note on the treatment of inoperable sarcoma by the toxic product of erysipelas. *The Post-Graduate* 1893; 8: 278-286.
199. Caldwell A. *Origins of Psychopharmacology: From CPZ to LSD*. Springfield, Charles C Thomas, 1970.
200. Lehmann HE, Kline NS. Clinical discoveries with antidepressant drugs, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology*, Volume 1. New York, Elsevier, 1983, pp 209-221.
201. Sulser F, Mishra R. The discovery of tricyclic antidepressants and their mode of action, in Parnham MJ, Bruinvels J (eds). *Discoveries in Pharmacology*, Volume 1. New York, Elsevier, 1983, pp 233-247.
202. Stevens C. Statement before the House Subcommittee on Labor, Health and Human Services, April 30, 1987.
203. Pihl A. UICC Study Group on chemosensitivity testing of human tumors. Problems – applications – future prospects. *International Journal of Cancer* 1986; 37: 1-5.
204. Gura T. Systems for identifying new drugs are often faulty. *Science* 1997; 278: 1041-1042.
205. Anon. Drug discovery screen adapts to change. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82: 1087.
206. Waldren C, Correll L, Sognier MA, Puck TT. Measurement of low levels of x-ray mutagenesis in relation to human disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1986; 83: 4839-4843.
207. www.biopta.com, www.asterand.com.
208. Hayflick L. The choice of the cell substrate for human virus vaccine production. *Laboratory Practice* 1970; 19: 58-62.
209. Beale AJ. Use of tissue cultures for testing vaccines. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1978; 71: 681-686.
210. Hayflick L. Human virus vaccines: Why monkey cells? *Science* 1972; 176: 183-184.
211. Hendriksen CFM. *Laboratory Animals in Vaccine Production and Control: Replacement, Reduction and Refinement*. Boston, Kluwer Academic Pub, 1988.
212. Metz B, Hendricksen CF, Jiskoot W, Kersten GF. Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine* 2002; 20: 2411-30.

213. www.hurelcorp.com.
214. www.entelos.com, www.physiome.org.
215. Chu WL. Xceleron leads EU microdose programme. *Drugresearcher.com* Jan. 31, 2006. www.drugresearcher.com/news/ng.asp?id=65500.
216. Mucke, HAM. Microdosing in translational medicine Pros and cons. *A CHA Advances Report May 2006*, Cambridge Healthtech Associates. www.advancesreports.com/ExecSum/Microdosing%20Executive%20Summary_MG.pdf.
217. Bazell RJ. Smoking dogs: Tobacco institute tries to discount cancer studies. *Science* 1970; 170: 515.
218. Auerbach O, Hammond EC, Kirmian D, Garfinkel L. Effects of cigarette smoking on dogs II. Pulmonary neoplasms. *Archives of Environmental Health* 1970; 21: 754-768.
219. Gluck JP, Kubacki SR. Animals in biomedical research: The undermining effect of the rhetoric of the besieged. *Ethics and Behavior* 1991; 2: 157-173.
220. Weibers DO, Leaning J, White RG. Animal protection and medical science. *The Lancet* 1994; 343: 902-904.
221. Kaufman SR. Animal protection and medical science [letter]. *The Lancet* 1994; 343: 1574.
222. Dunayer J. Censored: Faculty who oppose vivisection. *Z Magazine*, April 1993, pp. 57-60.
223. Arluke A. The ethical socialization of animal researchers. *Lab Animal* June 1994, pp 30-35.
224. Moore EJ. Animal Experiments [letter]. *The Lancet* 1986; 1 (8487): 975.
225. Phillips M. *Savages, drunks and lab animals: The researcher's perception of pain*. *Society and Animals* 1993; 1: 61-81.
226. Howell DA. Antivivisection [letter]. *British Medical Journal* 1983; 286 (6381): 1894.
227. Rowan AN. Is justification of animal research necessary? [letter]. *Journal of the American Medical Association* 1993; 269: 1113-1114.
228. Buyukmihci NC. Consistency in treatment and moral concern. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1995; 206: 477-480.
229. Archibald K. No need for monkeys [letter]. *New Scientist* July 1, 2006, p 26.
230. Masson JM, McCarthy S. *When Elephants Weep: The Emotional Lives of Animals*. New York, Delacorte Press, 1995.
231. Griffin DR. *Animal Minds*. Chicago, University of Chicago Press, 1992.
232. Bekoff M. *The Smile of a Dolphin*. New York, Discovery Books, 2000.
233. Langford DJ et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006; 312 (5782): 1967-1970.
234. Fouts RS. *Next of Kin*. New York, William Morrow, 1997.
235. Patterson F, Linden E. *The Education of Koko*. New York, Rinehart & Winston, 1991.
236. *AMA White Paper. Use of Animals in Biomedical Research: The Challenge and Response*. American Medical Association, 1988.
237. U.S. Department of Agriculture. 2002 Farm Bill Amendment Section on Rats, Mice, and Birds. www.aphis.usda.gov/ac/farmbill2002.html.
238. www.sky.com/skynews/polls/displayresults/1,,91153-1003444-2,00.html.