

Les modèles animaux en tant qu'instruments de mesure

Contexte

D'un côté, on observe aujourd'hui une forte mobilisation des institutions de recherche en faveur de l'amélioration du bien-être des animaux de laboratoire et de la mise en œuvre des recommandations des 3R : réduction du nombre d'animaux, remplacement par d'autres méthodes, *refinement* (amélioration) de leurs conditions de vie . De l'autre, si les philosophes des sciences se sont récemment intéressés aux modèles et à la modélisation, leurs travaux sur les modèles animaux se sont concentrés sur quelques questions épistémologiques mais n'ont pas encore rejoint les préoccupations éthiques qui façonnent, par l'intermédiaire de la réglementation, les pratiques des chercheurs : les comités d'éthique pour l'expérimentation animale jouent un rôle de plus en plus important et participent activement à l'amélioration de la rédaction de projets d'expérimentation animale. Le but du présent projet est de définir un cadre théorique permettant de poser ensemble, plutôt que côté à côté, les questions épistémologiques et les questions éthiques.

Les ouvrages et articles de philosophie des sciences sur les modèles animaux ont souvent examiné les questions soulevées par les modèles animaux dans leur fonction de *représentation des maladies* humaines, c'est-à-dire en tant que « modèles de » -- du cancer, par exemple (cf. Ankeny 2000, 2007 ; Ankeny et Leonelli 2011, 2020 ; Huber et Keuck 2013 ; Levy et Currie, 2015). Le modèle animal, dans sa fonction représentationnelle, est considéré comme un substitut de l'être humain dont on cherche à connaître le fonctionnement normal ou pathologique. L'un des présupposés les plus fondamentaux de cette conception de l'expérimentation animale consiste à partir du principe selon lequel la manière dont le modèle animal répond aux procédures expérimentales, par exemple à l'injection d'un anti-tumoral, est suffisamment similaire à celle dont un être humain répondrait aux mêmes procédures pour que l'on puisse dire que sa réaction est une représentation acceptable de celle de l'être humain. L'idée est d'étudier sur les modèles animaux des maladies qui soient suffisamment similaires à celles que l'on peut trouver chez l'être humain, de telle sorte que l'on puisse s'appuyer sur les résultats obtenus via l'expérimentation sur le modèle animal pour en inférer des connaissances sur les maladies humaines sans avoir recours à des cobayes humains (cf Fagan, 2016 ; Shelley, 2010). Il n'est pas nécessaire que la maladie chez le modèle animal soit entièrement similaire à celle que l'on peut trouver chez l'être humain, mais un certain nombre de philosophes des sciences considèrent qu'il faut qu'il existe au moins une similitude partielle pour que les connaissances obtenues grâce au modèle animal soient extrapolables à l'être humain.

Or, une autre fonction des modèles animaux reste jusqu'ici très peu explorée : c'est leur fonction instrumentale (voir Germain, 2014), c'est-à-dire le fait qu'ils peuvent servir de « modèles pour » l'étude des maladies humaines (sur la distinction entre « modèle de » et « modèle pour », voir Keller, 2000).

Objectif scientifique

Le but du projet est d'étudier la fonction instrumentale des modèles animaux dans la mesure où ces derniers peuvent servir à guider l'action humaine. Comme c'est le cas pour tous les outils, l'une des questions fondamentales que pose la fonction instrumentale des modèles animaux est celle de la *sensibilité* de ces modèles en tant qu'instruments de mesure, ainsi que leurs limites éventuelles. Cela pose des questions d'ordre épistémologique liées à la mesure (Tal, 2012, 2013, 2017) : question de la fiabilité des mesures qui est liée à celle de la sensibilité des instruments, question de l'extrapolation des résultats liée à celle de la standardisation (Logan, 2002 ; Piotrowska, 2012 ; Maugeri et Blasimme, 2011), question de l'adéquation représentationnelle des résultats des mesures (Lewis, Atkinson, Harrington et Featherstone, 2013 ; O'Malley et Parke, 2018), mais cela soulève également des questions d'ordre éthique dans la mesure où on ne peut pas ignorer que les modèles animaux ne sont pas uniquement des instruments de mesure (comme les objets inanimés que sont le microscope et la règle) mais également des êtres vivants capables de ressentir la douleur.

Approche proposée

L'hypothèse de travail sera qu'une perspective kantienne un peu modifiée, selon laquelle les modèles animaux ne sont pas uniquement des moyens (pour nous) mais également des fins (pour eux-mêmes) pourrait utilement éclairer les rapports entre questions épistémologiques et questions éthiques. Dans cette perspective, se pose la question d'un compromis ou d'un équilibre à trouver entre le désir scientifique d'acquérir des connaissances (*will to know*) et le respect des autres formes de vie sensibles (en particulier dans la mesure où elles sont susceptibles de ressentir une forme de souffrance).

L'hypothèse de recherche consistant à envisager les animaux modèles comme des instruments de mesure se situe dans la continuité du programme de recherche cohérentiste décrit par Eran Tal (2013), un programme orienté vers la *pratique* de l'expérimentation et fondé sur les modèles (*model-based*). Les fonctions instrumentale et représentationnelle des modèles animaux ne sont pas exclusives l'une de l'autre (voir Germain, 2014), elles sont souvent présentes en même temps pour un modèle animal donné (cf Polat, 2021), mais leur importance varie probablement en fonction du modèle animal considéré. C'est pourquoi il conviendra tout d'abord de dresser une typologie qui fasse ressortir à la fois les points communs et les différences entre les modèles animaux du point de vue de leur fonction afin de produire une analyse détaillée de la réalité de la pratique de l'expérimentation animale (suivant par exemple l'analyse des modèles animaux de Love et Yoshida, 2019).

En outre, dans la mesure où de nombreux chercheurs semblent avoir cette fonction en tête quand ils parlent des modèles animaux, étudier la fonction instrumentale des modèles animaux revient donc à se rapprocher de la pratique de l'expérimentation animale et du rapport que les scientifiques ont vis-à-vis de leur pratique. L'examen de la fonction instrumentale des modèles animaux, souvent évoquée par les chercheurs eux-mêmes, sera particulièrement utile dans les cas où les modèles animaux échouent dans leur fonction représentationnelle : en somme, l'utilité des modèles animaux ne se réduit pas à leur fonction représentationnelle donc même quand celle-ci échoue, ils peuvent tout de même être utiles en tant qu'instruments de mesure.

Adéquation à l'Initiative Humanités Bio-Médicales

Une large part de la recherche bio-médicale impliquant des expériences sur des modèles animaux, un projet de philosophie des sciences sur l'expérimentation animale s'insère sans difficulté dans le cadre de l'Initiative. L'un des co-encadrants étant MCU à la Faculté des Sciences et Ingénierie de Sorbonne Université, travaillant lui-même sur des animaux modèles du cancer, la future doctorante ou le futur doctorant pourra bénéficier de périodes d'observation sur le terrain et d'interactions avec l'équipe de recherche Cellules Souches, Physiopathologie Cardiovasculaire et Biothérapies de l'IBPS.

Bibliographie

- Ankeny R.A. (2000). Fashioning Descriptive Models in Biology: Of Worms and Wiring Diagrams. *Philosophy of Science*, 67 (Proceedings), pp. S260-S272.
- Ankeny R.A. (2007). Wormy logic: Model organisms as case-based reasoning. In Creager A.N.H., Lunbeck E and Wise MN (eds.), *Science without Laws: Model Systems, Cases, Exemplary Narratives* (pp. 46–58). Durham, NC: Duke University Press Books.
- Ankeny R.A. and Leonelli S. (2011). What's so special about model organisms? *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 42(2), 313–323.
- Ankeny R.A. and Leonelli S. (2020). *Model Organisms*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Fagan M. B. (2016). Generative models: Human embryonic stem cells and multiple modeling relations. *Studies in history and philosophy of science*, 56, 122–134. <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2015.10.003>.
- Germain P-L (2014). « From replica to instruments : animal models in biomedical research », *History and Philosophy of the Life Sciences* 36 (1):114-128.
- Huber, Lara & Keuck, Lara. (2013). Mutant mice: Experimental organisms as materialised models in biomedicine. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*. 44. 10.1016/j.shpsc.2013.03.001.
- Keller E.F. (2000). Models of and Models for: Theory and Practice in Contemporary Biology. *Philosophy of Science* 67(3), S72–S86.
- Levy, A., & Currie, A.M. (2015). Model Organisms are Not (Theoretical) Models. *The British Journal for the Philosophy of Science*, 66, 327 - 348.
- Lewis, J., Atkinson P., Harrington J., and Featherstone K. (2013). Representation and Practical Accomplishment in the Laboratory: When Is an Animal Model Good Enough? *Sociology* 47(4), 776– 92. doi:10.1177/0038038512457276.

- Logan C.A. (2002). Before There Were Standards: The Role of Test Animals in the Production of Empirical Generality in Physiology. *Journal of the History of Biology*, 35(2): 329–63.
- Love A.C., Yoshida Y. (2019) Reflections on Model Organisms in Evolutionary Developmental Biology. In: Tworzydło W., Bilinski S. (eds) *Evo-Devo: Non-model Species in Cell and Developmental Biology. Results and Problems in Cell Differentiation*, vol 68. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23459-1_1.
- Maugeri P., Blasimme A., 2011, “Humanised models of cancer in molecular medicine: the experimental control of disanalogy”, *History and Philosophy of the Life Sciences*, 33:603-622.
- O'Malley MA, Parke EC, 2018, Microbes, mathematics, and models. *Studies in History and Philosophy of Science*, 72:1-10. DOI: 10.1016/j.shpsa.2018.07.001. PMID: 30497583.
- Piotrowska M., 2012, “From humanized mice to human disease: guiding extrapolation from model to target”, *Biology & Philosophy*, 28(3):439-455.
- Polat, B. (2021). Model-as-replica, model-as-instrument: Representational power and contextual versatility in animal models. *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 89:19-30.
- Shelley C., 2010, “Why test animals to treat humans? On the validity of animal models”, *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 41(3):292-299.
- Tal, E. (2012). The Epistemology of Measurement: A Model-based Account. Dissertation, University of Toronto.
- Tal, E. (2013). Old and New Problems in Philosophy of Measurement. *Philosophy Compass*, 8, 1159-1173.
- Tal, E. (2017). «Calibration : Modelling the measurement process». In : *The Making of Measurement* 65-66, p. 33-45.

Rôle des encadrants :

- Anouk Barberousse, philosophe des sciences, prendra en charge la dimension épistémologique du projet.
- Dario Coletti, biologiste du cancer, assurera le contact entre la doctorante ou le doctorant avec la pratique de l'expérimentation animale.
- Lara Keuck, historienne et philosophe de la médecine, *Research Group Leader* à l'Institut Max Planck d'histoire des sciences à Berlin, aidera la doctorante ou le doctorant à articuler la dimension épistémologique et la dimension éthique du projet.

Profil recherché

Etudiante ou étudiant en philosophie des sciences ayant une bonne connaissance de la littérature disponible sur les modèles scientifiques (*philosophy of modeling*) et ayant un intérêt pour l'articulation entre questions épistémologiques et questions éthiques.

Publications en lien avec le projet

- Huber, Lara & Keuck, Lara. (2013). Mutant mice: Experimental organisms as materialised models in biomedicine. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences*. 44. 10.1016/j.shpsc.2013.03.001.
- Barberousse, Anouk « The Role of Self-Organization in Developmental Systems Theory and the Neo-Darwinian Theory of Evolution », 2010, *Biological Theory*, 5(3), pp. 202–205. <https://doi.org/10.1016/j.biophys.2010.07.001>
- Barberousse, Anouk « Placidity, the enemy of the good », avec Sarah Yvonnet et Alexandre Escargueil, *Cancer Drug Resistance*, 2019;2:351-355. DOI: [10.20517/cdr.2019.23](https://doi.org/10.20517/cdr.2019.23)
- Barberousse, Anouk « The many faces of epigenetics », avec Paola Arimondo et Gaëlle Pontarotti, *Epigenetics*, 14(6), 2019
- Renzini, A., Marroncelli, N., Cavioli, G., Di Francescantonio, S., Forcina, L., Lambridis, A., Di Giorgio, E., Valente, S., Mai, A., Brancolini, C., Giampietri, C., Magenta, A., De Santa, F., Adamo, S., Coletti, D., and Moresi, V. (2021) Cytoplasmic HDAC4 regulates the membrane repair mechanism in Duchenne muscular dystrophy, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, XXX, doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12891>
- Coletti D, Adamo S, Moresi V. Of Faeces and Sweat. How Much a Mouse is Willing to Run: Having a Hard Time Measuring Spontaneous Physical Activity in Different Mouse Sub-Strains. *Eur J Transl Myol*. 2017 Mar 27;27(1):6483. doi: 10.4081/ejtm.2017.6483. PMID: 28458808; PMCID: PMC5391524.
- Aulino, P., Berardi, E., Cardillo, V.M. *et al.* Molecular, cellular and physiological characterization of the cancer cachexia-inducing C26 colon carcinoma in mouse. *BMC Cancer* 10, 363 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-363>
- Alves de Lima E Jr, Teixeira AAS, Biondo LA, Diniz TA, Silveira LS, Coletti D, Busquets Rius S, Rosa Neto JC. Exercise Reduces the Resumption of Tumor Growth and Proteolytic Pathways in the Skeletal Muscle of Mice Following Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 20;12(11):3466. doi: 10.3390/cancers12113466. PMID: 33233839; PMCID: PMC7699885.