



HAL
open science

Modéliser en biologie expérimentale : les modèles animaux

Héloïse Athéa

► **To cite this version:**

Héloïse Athéa. Modéliser en biologie expérimentale : les modèles animaux. Cahiers philosophiques, 2024, N° 176 (1), pp.45-63. 10.3917/caph1.176.0047 . hal-04635783

HAL Id: hal-04635783

<https://hal.science/hal-04635783v1>

Submitted on 4 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

MODELISER EN BIOLOGIE EXPERIMENTALE : LES MODELES ANIMAUX

RESUME : De la drosophile à la souris, en passant par le poisson-zèbre, les organismes modèles façonnent le paysage de la biologie contemporaine. Au sein des pratiques de modélisation en sciences, ces modèles sont non seulement très particuliers, mais font aussi l'objet d'utilisations très variées. Dans ce contexte, cet article vise deux objectifs : d'une part, proposer une description suffisamment générale pour englober tous les usages qui en sont faits, tout en essayant de caractériser la spécificité de ces modèles. D'autre part, il s'agit de dégager les rôles épistémiques généraux que l'on peut attribuer à ces modèles. Au-delà de leur fonction représentationnelle, nous en proposons deux : celui d'instruments de mesure, et celui de supports pour la découverte d'explications de phénomènes biologiques.

Introduction

« **MODÈLE** : Représentation tangible, — que la taille en soit égale, plus grande ou plus petite —, d'un objet qui existe réellement ou qui doit être construit en fait ou en pensée. Plus généralement, désigne une chose, qu'elle existe réellement ou qu'elle soit seulement conçue mentalement, dont les propriétés doivent être copiées. »¹

En sciences, quand il est question de *modèles*, difficile de ne pas songer rapidement à des métaphores comme celle du moulage : comme le dit Boltzmann, modéliser consisterait à copier une cible, ou au moins, certaines de ses propriétés. Dans ce processus, atteindre un certain degré de ressemblance entre le modèle et sa cible serait primordial. Pourtant, considérer les modèles comme des copies ne permet pas de saisir l'intérêt de bon nombre de modèles scientifiques contemporains, et en particulier, de ces modèles si particuliers que sont les organismes modèles. Pour évaluer la qualité de ces modèles, la vision intuitive du modèle-copie ne nous aide pas beaucoup : en se référant uniquement au degré de ressemblance phénoménologique entre ces modèles et leur cible, on omet d'autres fonctions épistémiques, plus sophistiquées, qu'ils endossent au quotidien dans les laboratoires. C'est pourquoi, dans ce présent travail, nous proposons de nous éloigner du modèle-copie pour nous intéresser aux autres fonctions épistémiques endossées par les organismes modèles.

Avant d'entrer plus avant dans le détail de l'analyse, quelques éléments de contexte historique ne seront pas de trop pour présenter à notre lecteur ces modèles scientifiques particuliers. Depuis le début du XX^e siècle, l'utilisation d'organismes modèles en biologie a subi des transformations radicales. A ceux qui sont familiers avec les approches

¹ L. Boltzmann, « Modèle », *Encyclopedia Britannica*, trad. fr. M. Bourdeau et S. Neuwirth de ce numéro, p. 86.

expérimentales aujourd'hui en vogue en biologie, les pratiques des XVIII^e et XIX^e siècles leur sembleront donc tout à fait exotiques : la norme, c'est alors la méthode comparative. Chaque étude regroupe généralement plusieurs organismes, incluant jusqu'à trente espèces différentes², et la généralisation des résultats d'une espèce à une autre est affaire de démonstration empirique. C'est-à-dire que la généralisabilité des résultats n'est pas un présupposé qui sous-tend la recherche biologique, mais est un but à atteindre, et elle doit être démontrée grâce à l'utilisation systématique d'un large éventail d'espèces. Dans ce contexte, la *diversité* (des espèces étudiées) est une valeur cardinale, et les scientifiques, poussés par les éditeurs, tentent d'inclure autant d'animaux que possible dans leurs publications³.

C'est au début du XX^e siècle que l'utilisation de quelques espèces particulières – les futurs *organismes modèles*, devient systématique. A l'origine de ce renversement des pratiques, une idée, bien résumée par August Krogh, prix Nobel de physiologie et de médecine : « Pour un grand nombre de problèmes ; il y aura un animal de choix ou quelques-uns de ces animaux sur lesquels il peut être [plus] commodément étudié »⁴. Mais ce qu'omet cette formule de Krogh, c'est que le choix des organismes vivants et leur caractère « commode » sont d'emblée conditionnés par d'autres critères que celui de l'accessibilité du phénomène biologique : les techniques d'observation disponibles, les résultats d'études précédentes, et avec l'institutionnalisation de la recherche, des considérations d'ordre économique entrent en jeu. Étudier une seule espèce est moins onéreux et bientôt jugé plus fécond que d'en étudier plusieurs. Cela explique que la recherche de « l'organisme le plus commode » a eu l'effet inverse de celui escompté par Krogh (c.-à.-d. disposer d'une panoplie de différentes espèces bien choisies permettant chacune l'étude de problèmes biologiques particuliers). En ce début de siècle, ce sont quelques organismes particuliers qui se répandent dans tous les laboratoires du monde pour étudier la majorité des phénomènes biologique, au rang desquels figurent en bonne place le rat et la drosophile⁵. D'autres facteurs mènent à l'effondrement de la diversité des organismes expérimentaux étudiés, comme la révolution darwinienne - qui pose un cadre conceptuel à partir duquel est aujourd'hui encore justifiée la recherche animale, le succès de l'industrialisation, et les différentes vagues de

² C. A. Logan, "Before there were standards: the role of test animals in the production of empirical generality in physiology", *Journal of the History of Biology* 35, n° 2, 2002, p. 329- 63.

³ *ibid.*, p. 347. Voir aussi M. Weber, *Philosophy of Experimental Biology*, Cambridge, Cambridge University Press, 2004, p. 155.

⁴ A. Krogh, "The Progress of Physiology", *Science* 70, n° 1809, 1929, p. 200- 204.

⁵ A ces sujets, voir par exemple B.T. Clause, "The Wistar Rat as a Right Choice: Establishing Mammalian Standards and the Ideal of a Standardized Mammal", *Journal of the History of Biology* 26, n° 2, 1993, p. 329- 49 et R. E. Kohler, *Drosophila: A Life in the Laboratory*, *Journal of The History of Biology* 26, n° 2, 1993, p. 281-310.

standardisation (des appareils de mesure, puis des organismes vivants eux-mêmes)⁶. Cet effondrement va de pair avec un inversement des valeurs scientifiques. La diversité des organismes n'est plus valorisée - au contraire, puisque la généralisabilité des résultats devient un présupposé de la recherche empirique. Autrement dit, contrairement au XIX^e siècle, où la généralisation des résultats était une question empirique que l'on cherchait à résoudre par l'étude d'un unique phénomène à travers une large diversité d'espèces, cette généralisabilité que l'on présuppose *a priori* sur la base des progrès de la génétique est devenue un argument justifiant une recherche menée avec un nombre réduit d'espèces.

C'est dans ce contexte que la modélisation animale devient la méthode de référence en biologie. Outre le rat et la drosophile, la souris se répand à son tour progressivement dans les laboratoires au début du XX^e siècle. Des chercheurs comme William Castle, Halsey Bagg, Leonell C. Strong et Clarence Little (qui fonde en 1929 le laboratoire Jackson aux Etats-Unis, à Bar Harbor), mettent au point des souris qu'ils considèrent comme étant génétiquement identiques, et qui permettent selon eux d'écarter la variabilité génétique, facteur de confusion dans beaucoup de recherches⁷. Après la sélection de l'*espèce* modèle, la sélection des *souches*, ou des *lignées*, devient un enjeu important de la modélisation animale à cette période⁸. Durant les années 1980, les progrès en génétique vont permettre de manipuler le génome et d'établir de nouvelles lignées au sein desquelles du matériel génétique est modifié, supprimé ou ajouté. Cette technologie est employée chez d'autres organismes (drosophile, poisson-zèbre, primates, etc.), mais les bons résultats obtenus avec les souris au cours de ces années-là expliquent en partie qu'elles aient progressivement supplanté les rats dans les laboratoires de recherche. Aujourd'hui, la souris est d'ailleurs le mammifère le plus répandu dans les laboratoires.

⁶ Pour plus de détails, voir C. A. Logan, art. cit., 2002. En sciences, « standardiser » les pratiques ou les méthodes consiste à établir des critères ou des normes qu'elles doivent respecter. Cela a pour conséquence d'uniformiser les pratiques, ce qui contribue à favoriser la reproductibilité des résultats expérimentaux au sein d'un même laboratoire, ou entre laboratoires. En biologie, ces procédures de standardisation concernent aussi les organismes modèles eux-mêmes, aussi bien au niveau des protocoles mis en jeu, de l'environnement de l'animal (les animaux comparés doivent avoir été élevés dans des environnements similaires), que de l'organisme lui-même (par exemple grâce à la création de lignées composées d'individus quasi-identiques du point de vue génétique).

⁷ K. A. Rader, *Making mice: standardizing animals for American biomedical research, 1900-1955*, Princeton, Princeton University Press, 2004.

⁸ A. C. Ericsson, M. J. Crim, et C. L. Franklin, "A brief history of animal modeling", *Missouri Medicine* 110, n° 3, 2013, p. 202.

Jusqu'à récemment, les philosophes des sciences se sont moins intéressés que les historiens à ces modèles scientifiques et à leurs particularités⁹. Il n'est donc pas étonnant qu'à leur sujet, plusieurs questions restent à éclaircir. Dans cet article, nous proposons de traiter en parallèle deux d'entre elles : quel type de modèles scientifiques sont les modèles animaux ? Et quelles fonctions épistémiques leur attribuer ?¹⁰ Notre ambition est à la fois de rendre compte de la diversité de ces modèles, et en même temps, au-delà de la multiplicité des usages et des pratiques, d'identifier leurs fonctions épistémiques générales et leurs rôles dans la construction des explications scientifiques en biologie.

Pour commencer, nous esquissons une caractérisation générale des organismes modèles. Lorsque l'on tente d'en donner une définition générale, il faut garder en tête que la vaste famille des organismes modèles englobe aussi bien des modèles employés en recherche biomédicale qu'en recherche fondamentale. Ensuite, nous identifions deux rôles épistémiques distincts que peuvent remplir les organismes modèles, au-delà de leur fonction représentationnelle. Le premier, rarement mis en évidence dans la littérature, concerne leur fonction instrumentale. Le second rôle épistémique que ces modèles peuvent endosser est un rôle heuristique, en tant qu'ils sont des supports de choix pour étudier des mécanismes et élaborer des explications des processus biologiques. Nous concluons notre développement en revenant sur l'idée que les ressemblances phénoménologiques entre ces modèles et leur cible n'est pas cruciale, et montrons que cette idée s'applique aussi bien aux modèles de la recherche fondamentale qu'à ceux de la recherche biomédicale.

Des modèles scientifiques particuliers : les organismes modèles

Dans les laboratoires de biologie contemporains, le paysage animalier s'est donc restreint par rapport aux siècles précédents. L'animalerie laborantine est composée

⁹ Cela ne veut pas dire qu'il n'existe aucun travail à ce sujet. Pour n'en citer qu'un, il y a par exemple l'ouvrage de M. Weber, *Philosophy of Experimental Biology*, Cambridge, Cambridge University Press, 2004, chap. 6 "Model Organisms : Of Flies and Elephants". L'angle d'analyse est toutefois différent de celui pris par ce travail : ce qui intéresse Weber est la généralité du savoir biologique obtenu à partir de l'étude de certains organismes modèles.

¹⁰ Les travaux de Sabina Leonelli et Rachel Ankeny constituent une tentative récente de répondre à ces questions qui tient compte de la diversité de ces modèles. Leur approche consiste à insister sur l'importance des communautés de recherche pour penser ces modèles, et sur l'importance de considérer les composantes sociales et économiques des conditions de justifications. Cela ne les empêche pas de détailler aussi des aspects épistémiques cruciaux de ces modèles (cf. leurs concepts de cibles et de portée représentationnelles, détaillés ci-dessous). L'importance que ces auteurs accordent aux communautés de recherche est instructif, mais a pour effet de reléguer au second plan l'analyse des fonctions épistémiques que ces modèles endossent. Par conséquent, nous nous distinguons de leurs travaux sur deux points au moins. D'une part, pour caractériser un organisme modèle, la distinction entre organisme expérimental et organisme modèle nous semble présenter des limites (voir note 20). D'autre part, nous proposons d'identifier des fonctions épistémiques des modèles animaux, valables quels que soient la communauté de recherche et l'organisme considérés.

essentiellement de rongeurs¹¹, et est complétée par quelques poissons-zèbres, des nématodes, et des drosophiles. Employés aussi bien pour tenter de modéliser des pathologies psychiatriques (plutôt avec les rongeurs) que pour comprendre le développement embryonnaire ; pour affiner notre compréhension de la maladie de Huntington (notamment à partir de modèles murins génétiquement modifiés) que pour étudier la régénération (à l'aide du poisson-zèbre par exemple), ils façonnent le paysage de la biologie contemporaine. Ces différents animaux de laboratoire sont tous désignés par l'expression d'*organismes modèles*, ou, pour ceux qui nous intéressent plus particulièrement ici, de *modèles animaux*¹². Si l'on suit les usages courants, ces concepts désignent différentes espèces et des pratiques expérimentales très variées, qui peuvent aller de la dissection minutieuse d'une larve de drosophile à des études éthologiques chez le rongeur. Mais derrière tout usage extensif du terme de *modèle*, il y a un risque : celui du manque de spécificité. Dans ce contexte, comment caractériser précisément les organismes modèles en général, et les modèles animaux en particulier ?

Caractérisation générale des organismes modèles : une entité dynamique tripartite

Lorsque l'on souhaite tenir compte de la diversité des modèles et des pratiques, la définition des organismes modèles que Jean Gayon propose est un point de départ instructif, car il ne s'intéresse pas exclusivement aux modèles biomédicaux. Dans son article de 2006, Gayon distingue deux dimensions à ce concept. D'un point de vue *technique*, un organisme modèle serait un organisme standardisé, notamment au niveau de sa constitution génétique. Et d'un point de vue *épistémique*, il s'agirait d'« un organisme d'une espèce particulière qui offre des perspectives de connaissances biologiques qui vont au-delà de lui-même »¹³ (soit qui permet de *généraliser des résultats*). Ces deux aspects se recoupent sans se chevaucher, car là

¹¹ Selon une enquête 2021 du ministère chargé de la recherche, les souris représentent 60% des animaux de laboratoire en France. Avec les rats et les lapins, les rongeurs représentent près de 80% des organismes employés. Cette enquête ne prend toutefois pas en compte les nématodes et les drosophiles ; et ne permet pas de mettre en évidence une tendance actuelle : dans les laboratoires, d'autres espèces font une (ré)apparition timide. En neurosciences par exemple, des équipes travaillent sur le poisson clown, l'hydre, la méduse, ou encore le ouistiti.

¹² L'ensemble des organismes modèles est plus vaste que celui des modèles animaux : il comprend les animaux, mais aussi les bactéries, les plantes, etc. En bref, tous les organismes vivants employés à titre de modèles en biologie. Nous n'excluons pas la possibilité d'appliquer nos considérations générales à tous les organismes modèles : c'est pourquoi, nous privilégions le terme d'organisme modèle en première partie. A l'inverse, en deuxième et troisième parties, notre analyse concerne plus spécifiquement les modèles animaux.

¹³ J. Gayon, « Les organismes modèles en biologie et en médecine », in G. Gachelin (dir.), *Les organismes modèles dans la recherche médicale*, Paris, Presses universitaires de France, 2006, p. 15. Leonelli et Ankeny rejoignent Gayon sur ce point : "First, model organisms are always taken to represent a larger group of organisms beyond themselves (...)." Voir R. Ankeny et S. Leonelli, "What's so special about model organisms?", *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 42, n° 2, 2011, p. 318.

où le second peut être appliqué aux recherches antérieures au vingtième siècle, ce n'est pas le cas du premier. Autrement dit, les deux sens vont souvent de pair, mais la standardisation n'est pas une condition nécessaire pour avoir été un organisme modèle dans l'Histoire (Gayon prend d'ailleurs l'exemple de la grenouille au XVIII^e siècle). Par conséquent, selon cet auteur, il n'y a aucune raison de refuser d'appliquer cette terminologie à des organismes qui ne sont pas génétiquement standardisés. Cela étant, il souligne que c'est précisément la conjonction des deux aspects qui confèrerait aux organismes modèles contemporains leur profil propre.

Cette définition appelle deux précisions. D'abord, les organismes modèles contemporains ont une autre spécificité : celle de ne pouvoir être « modèle de » quelque chose qu'en tant qu'ils s'insèrent au sein d'un protocole expérimental et d'un ensemble conceptuel qui permet de justifier les choix expérimentaux et l'interprétation des résultats. Si le composant central d'un organisme modèle est bien un organisme vivant, ce n'est donc pas le seul : « le modèle souris de l'obésité », ou « le modèle souris de la dépression » ne désignent pas grand-chose, ou plutôt peuvent désigner plusieurs choses très différentes, selon la conception que l'on a de ces maladies, les mutations génétiques, les tests comportementaux, les tests physiologiques... En bref, selon les concepts et protocoles associés¹⁴. Une autre façon de l'exprimer est de dire qu'un organisme modèle ne peut être utilisé, compris ou bien être un modèle de quoi que ce soit sans le *système expérimental* qui lui est associé¹⁵.

Ensuite, dans ce contexte il faut souligner qu'un travail de mise en place des modèles expérimentaux a lieu avant et pendant la production de connaissances. Le point de vue technique mis en évidence par Gayon ne doit pas donner une image faussement figée des organismes modèles : la standardisation n'est jamais effectuée une fois pour toute, comme le montre par exemple le travail de longue haleine de Castle et de Little pour obtenir et maintenir les premières lignées de souris génétiquement homogènes¹⁶. Non seulement des contrôles de qualité réguliers sont nécessaires chez une lignée stabilisée (contrôle du profil

¹⁴ Ce point est bien exprimé par C. Shelley, "Why test animals to treat humans? On the validity of animal models", *Studies in History and Philosophy of Science Part C* 41, n° 3, 2010, p. 297 : "Briefly put, many commentators construe animal model to mean the kind or species of animal that is used in a given test. For example, the Porsolt Forced-Swim Test may be called a 'mouse model' of human depression. Indeed, it is a mouse model but the mouse is not the whole of the model. The entire *regime to which the mouse is subjected* comprises part of the model also. That is, the administration of stimulant, the cylinder of water, the starting and stopping conditions of the test, are all part of the model too." (Italiques originales).

¹⁵ "An experimental system typically consists of certain research materials (which may be obtained from a model organism), preparatory procedures, measurement instruments, and data analysis procedures that are mutually adapted to each other." (M. Weber, « Experiment in Biology », in Edward N. Zalta (dir.), *Stanford Encyclopedia of Philosophy*, Metaphysics Research Lab, Stanford University, 2018). Notons que nous élargissons ainsi la définition de Weber des organismes modèles, qui désignent selon nous des systèmes expérimentaux particuliers. A l'inverse, Weber considère qu'« organisme modèles » se réfère exclusivement à une espèce modifiée et maintenue en laboratoire, et ne serait ainsi qu'une *partie* d'un système expérimental.

¹⁶ K.A. Rader, *op. cit.*

génétique, par exemple), mais des modifications plus importantes de ces lignées standardisées peuvent être effectuées par les chercheurs selon la succession des questions de recherche et des protocoles associés (création d'une lignée mutante, par exemple). A la double caractérisation de Gayon doit par conséquent être ajoutée au moins une composante supplémentaire pour décrire ces modèles : loin d'être une entité fixe, un organisme modèle est plutôt une entité évolutive qui s'inscrit au sein d'un protocole expérimental et d'un arsenal conceptuel qui peuvent eux-mêmes être sujets à modifications. Selon l'expression de Rheinberger, la relation entre ces modèles et les outils permettant leur manipulation et leur développement n'est pas instrumentale, elle est constitutive¹⁷, en tant que l'organisme modèle est une entité dynamique à trois niveaux : au niveau des *organismes* en eux-mêmes ; des *protocoles* expérimentaux (par l'ajustement des procédures) ; et de fait, au niveau de l'*ensemble conceptuel* mobilisé pour justifier les choix expérimentaux et l'interprétation des résultats. Cette triple dynamique est l'une des caractéristiques essentielles des organismes modèles contemporains.

Si l'on suit Gayon, et en prenant en compte notre remarque, un organisme modèle est donc un organisme vivant standardisé, associé à un ou plusieurs protocoles expérimentaux et à un ensemble conceptuel. Des modifications peuvent être apportées à ces trois niveaux (celui de l'organisme, des protocoles, et des concepts) tout au long d'un projet de recherche, dans le but de répondre à une nouvelle question de recherche, ou bien d'améliorer la reproductibilité des résultats et leur généralisabilité.

Toutefois, si l'ensemble de ces attributs donne une bonne intuition de ce qu'est un organisme modèle, cela ne permet pas de préciser les raisons pour lesquelles ces modèles constituent effectivement des *modèles scientifiques* à proprement parler. Par ailleurs, lorsqu'on examine individuellement chacune de ces caractéristiques, elles ne sont pas entièrement satisfaisantes. Concernant l'aspect technique, la standardisation génétique n'est pas un passage obligatoire comme l'admet Gayon lui-même¹⁸. Et la triple dynamique des modèles (du support, des protocoles et des concepts associés) a une bonne chance de ne pas être distinctive, et de pouvoir être appliquée à d'autres assemblages expérimentaux employés en biologie. A l'inverse, le support physique (l'organisme vivant), ainsi que la perspective de

¹⁷ Rheinberger étend cette affirmation à tous les « objets scientifiques » de la biologie, que sont les préparations, les modèles et les simulations. Voir H.-J. Rheinberger, *Toward a history of epistemic things: synthesizing proteins in the test tube*, Stanford, Calif., Stanford University Press, 1997.

¹⁸ Les souris consanguines sont très répandues dans les laboratoires (pensons à la lignée C57), mais il existe aussi des souches de souris non consanguines. Par exemple, la lignée CD1, employée en pharmacologie, en génétique, en toxicologie et en vieillissement, présente une grande diversité génétique, qui permettrait de refléter la variabilité interindividuelle humaine.

généralisabilité des résultats semblent caractéristique de ces modèles. Mais si l'on parle de *généralisabilité potentielle* (et évolutive) des résultats, cela signifie que le phénomène modélisé n'est pas forcément bien déterminé dès le départ. Dans la suite du texte, nous tentons d'éclaircir ces points, et précisons le statut de ces édifices expérimentaux par rapport aux activités de modélisation d'autres disciplines.

Un type singulier de représentations: modèle ou exemplaire du monde biologique ?

Cette caractérisation générale proposée par Gayon nous permet de nous faire une idée du fonctionnement de ces édifices expérimentaux que sont les organismes modèles mais elle reste lacunaire, notamment en tant qu'elle ne nous dit pas grand-chose sur les raisons pour lesquelles ils sont considérés comme des modèles scientifiques. Pour préciser ce point, les typologies classiques des modèles scientifiques développées en philosophie de la physique ne nous seront pas d'une grande aide : appliquer ces outils conceptuels à des organismes expérimentaux semble difficile en raison de leurs particularités représentationnelles. A ce sujet, précisons d'emblée que si nous évoquons leurs *particularités représentationnelles*, c'est parce que les organismes modèles fonctionnent le plus souvent comme des modèles représentationnels ; par opposition aux modèles non représentationnels qui se réfèrent à des entités, des propriétés, ou des résultats simplement possibles, et visent plutôt à se figurer comment les choses pourraient être, plutôt que ce qu'elles sont¹⁹. Néanmoins, selon le projet de recherche dans lequel les organismes modèles s'insèrent, l'aspect représentationnel, sans disparaître, peut passer au second plan (comme par exemple, lorsque l'objectif est d'utiliser un modèle animal comme outil de détection, comme nous l'évoquons ci-dessous).

Dans ce contexte, toujours est-il qu'explicitier les particularités représentationnelles de ces modèles est une manière de préciser la manière dont ils constituent des modèles scientifiques. Comme les autres modèles utilisés en science expérimentale, les organismes modèles sont des modèles d'un phénomène spécifique (ce que Leonelli et Ankeny nomment *cible* représentationnelle). Mais contrairement aux autres modèles scientifiques, la *portée* représentationnelle de ces modèles, qui désigne à quel point un résultat obtenu avec un modèle donné est généralisable, est très variable²⁰. Cette portée représentationnelle pourrait aller d'une application limitée à un seul type d'organisme (Leonelli et Ankeny prennent

¹⁹ T. Grüne-Yanoff. « Appraising Models Nonrepresentationally », *Philosophy of Science* 80, n° 5, 2013, 850- 61.

²⁰ R. Ankeny et S. Leonelli, "What's so special about model", art. cit., p. 315

l'exemple de l'étude de la biologie de l'ornithorynque), à la description d'un processus quasi-universel (par exemple l'étude du code génétique chez la levure)²¹.

La particularité de ces modèles est donc double : *la cible et la portée représentationnelles ne sont pas fixées a priori*, et sont *toujours distinctes*. D'une part, le phénomène précis, ou le problème que l'organisme modèle aide à résoudre (la cible représentationnelle), peut n'apparaître que durant, ou après, le développement du modèle et du matériel expérimental qui lui est associé²². D'autre part, si tant est que l'on ait réussi à modéliser le phénomène biologique d'intérêt, cela n'est jamais suffisant pour avoir établi la portée représentationnelle de l'organisme modèle. Souvent, les scientifiques font encore appel à des arguments évolutifs en amont, puis établissent cette portée en aval, grâce aux résultats d'expériences comparatives. L'origine de cette impossibilité de confondre ces deux aspects de la représentation en biologie, ou de déduire l'un à partir de l'autre, est simple à trouver : ces modèles sont, comme le disent Leonelli et Ankeny, à la fois des *exemplaires* et des *idéalisations* du monde biologique, soit des entités dont nous ne sommes jamais certains de connaître toutes les propriétés en amont. Ce qu'ils représentent exactement ne peut pas être établi grâce à une liste exhaustive et finie de propriétés, ou de lois physiologiques ne présentant aucune exception. Cette liste, contrairement à la plupart des modèles physiques, n'est pas disponible avant l'utilisation et l'étude du modèle. L'idée générale qui sous-tend cette affirmation est qu'en biologie, les modèles auxquels nous avons affaire ne sont pas tout à fait *construits ex nihilo*. Ce faisant, les organismes modèles ne sont donc jamais ni des modèles réduits de l'humain, ni des analogies, au sens strict où le sont les modèles classiques distingués par les typologies classiques des modèles²³.

²¹ Leonelli et Ankeny se basent sur ces concepts pour distinguer le concept d'*organisme expérimental* et celui d'*organisme modèle*. Un organisme modèle serait une sous-classe d'organisme expérimental, qui aurait été soumis à des processus de standardisation et serait caractérisé par une cible et une portée représentationnelles spécifiques. Les organismes modèles viseraient à comprendre l'organisme entier (cible représentationnelle) à partir d'approches disciplinaires multiples, et permettraient d'obtenir des résultats qui s'étendraient à une classe d'organismes plus large que celle de l'organisme lui-même (large portée). Cette distinction présente un intérêt à un niveau d'analyse collectif des communautés de recherche, mais semble difficile à appliquer pour analyser les pratiques individuelles pour deux raisons. Premièrement, les scientifiques, qui appartiennent à des communautés spécialisées, utilisent rarement les organismes entiers au quotidien (particulièrement en génétique et en développement). Dans ce contexte, l'intégration des résultats obtenus à partir d'une même espèce entre spécialités reste problématique. Cela soulève la question plus générale de l'intégration des connaissances en biologie, qui est un problème épineux tant à différentes échelles d'études (moléculaire, cellulaire, etc.), qu'à la même échelle entre différentes disciplines. Deuxièmement, statuer sur la portée représentationnelle des résultats est souvent délicat en pratique, et la généralisation des résultats d'une espèce à une autre est un problème en soi.

²² M. Weber., *op. cit.*, p. 174

²³ Cette littérature est bien résumée par R. Frigg et S. Hartmann, "Models in Science", in E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*, 2020. Selon ces auteurs, il y a plusieurs types de modèles, distingués selon la précision avec laquelle ils représentent leur système cible : les modèles réduits (*scale models*) sont qualifiés de copies ou de réplique naturalistes, lorsque tous les autres types ne semblent être que des reproductions toujours

Cela ne signifie pas pour autant qu'il faille remettre en question leur statut de modèles scientifiques. Un organisme modèle est certes, un *exemplaire* du monde biologique à l'étude, mais il est en même temps un *modèle*, parce qu'en contrôlant certains aspects de la réalité (génétique, environnement etc.), et en se concentrant sur certains aspects particuliers (par exemple la mort des neurones du striatum, et les capacités de coordination locomotrice), on simplifie le phénomène visé initialement (la maladie de Huntington) et on en représente uniquement certaines composantes. Ainsi, ces modèles permettent d'explorer certaines similarités (fonctionnelles, matérielles, phénotypiques, etc.) entre l'organisme modèle et l'espèce cible aux niveaux biologiques d'intérêt. Il faut garder à l'esprit que l'espèce cible n'est pas nécessairement l'homme - il peut s'agir de la même espèce que le modèle, d'autres lignées ou d'autres espèces.

Un contexte de justification évolutionniste et des pratiques originales

Être attentif à leurs aspects épistémiques et pratiques est une autre manière de spécifier les particularités de ces modèles : c'est d'ailleurs ce que vise la double proposition de Leonelli et Ankeny²⁴. Ces auteurs nous indiquent que ces modèles présenteraient d'abord une spécificité *épistémique*. Il s'agit d'une idée proche de celle de Gayon, mais au lieu de constater que ces modèles offrent des perspectives de généralisation, elles s'intéressent aux raisonnements qui justifient la plausibilité de ces dernières. Selon elles, les organismes modèles mobilisent des types de raisonnements propres à la biologie, qui font appel à des considérations évolutives. En effet, ce sont les seuls modèles à faire appel à des présupposés évolutionnistes pour fonder une extrapolation à partir d'un spécimen vers une classe plus large, et non à une liste finie et exhaustive de propriétés connues. Comme le dit autrement Weber, ce qui rend possible des extrapolations et des inférences inductives d'un modèle donné à d'autres organismes, ce sont des relations phylogénétiques connues²⁵. Précisons que cet arrière-plan évolutionniste ne préjuge pas de résultats particuliers : il peut y avoir des différences d'une espèce à une autre qui empêchent de généraliser les processus biologiques décrits malgré l'existence de liens phylogénétiques bien établis. Cet argument évolutionniste ne vise pas à gommer ces différences, mais fait de cette entreprise de généralisation une démarche plausible *a priori*.

imparfaites. Les modèles analogiques sont définis comme étant ceux qui présentent des similitudes pertinentes entre le modèle et le système étudié.

²⁴ R. Ankeny et S. Leonelli, "What's so special about model", art. cit.

²⁵ M. Weber., *op. cit.*, p. 182

Ensuite, toujours selon Leonelli et Ankeny, ces modèles auraient une spécificité *pratique* : la persistance de leur existence dépendrait d'un ensemble d'infrastructures, de communautés, et de savoir tacite partagé ; et en plus, ces modèles ne seraient pas seulement des outils, mais une manière de faire de la science qui impliquerait des pratiques expérimentales, des normes sociales, des buts épistémiques et des questions de recherche particulières. Si cette description est un peu vague, il est facile de l'exemplifier : par exemple, dans tous les laboratoires qui emploient des modèles animaux, il y a des infrastructures consacrées à leur maintenance (une animalerie), ou encore des connaissances partagées concernant le mode de vie et les besoins physiologiques de ces animaux²⁶. Nous pouvons aussi penser aux pratiques de dissection, qui impliquent la rédaction, le partage et la transmission d'un ensemble de protocoles expérimentaux ; la présence, dans le laboratoire, d'un type de microscope adapté à l'espèce étudiée ; et très souvent, d'outils de modification du génome. En bref, les particularités de ces modèles semblent aussi tenir, entre autres choses, à l'association unique entre un contexte de justification évolutionniste et des pratiques originales.

Pour résumer cette première partie, nous pouvons dégager un ensemble de caractéristiques déterminantes des organismes modèles qui sont suffisantes pour saisir leurs particularités par rapport à d'autres activités, ou par rapport à d'autres modèles scientifiques. Nous en proposons quatre :

i) *Un contexte de justification évolutionniste*. Leur utilisation est justifiée par des considérations évolutionnistes, qui rendent plausible a priori la potentielle généralisation des résultats.

ii) *Une entité dynamique tripartite*. Ces modèles sont des entités composées de trois éléments évolutifs : des organismes vivants, qui sont le plus souvent modifiés (*aspect technique*, qui rejoint l'aspect pratique) ; un ou plusieurs protocoles expérimentaux ; et un ensemble conceptuel.

iii) *Des aspects pratiques originaux*. Leur utilisation met en jeu des pratiques et une manière de faire de la science qui leur sont propres.

iv) *Un type particulier de représentations en jeu*. Par rapport aux autres modèles scientifiques, la manière de représenter le monde associée à ces modèles est unique : les

²⁶ A ce propos, soulignons que l'utilisation des animaux non-humains, et en particulier des mammifères, est très encadrée et contrôlée dans les laboratoires. Chaque personne qui doit travailler sur les animaux doit suivre plusieurs formations en éthique animale, et le laboratoire lui-même doit respecter un nombre important de règles concernant l'hygiène, la sécurité, le bien-être des animaux, etc.

organismes vivants utilisés sont à la fois des exemplaires du monde biologique (plus que des modèles réduits, donc) tout en étant des modèles idéalisés (qui fournissent des connaissances au-delà d'eux-mêmes).

Fonction instrumentale des modèles animaux

Dans le processus de production de connaissances biologiques, les modèles animaux ne présentent pas seulement des propriétés particulières, ils ont aussi des fonctions qui leur sont propres. Un premier aspect important de ces modèles n'est pas suffisamment évoqué dans la littérature, allant dans certains cas jusqu'à être totalement nié²⁷ : leur fonction instrumentale, que nous proposons d'aborder dans cette deuxième partie. Il s'agit du rôle technique que peuvent endosser ces modèles, c'est-à-dire de leur rôle comme *outil de détection* ou comme *instruments de mesure*²⁸. Cette utilisation des modèles animaux est particulièrement bien mise en évidence par le philosophe et biologiste Pierre-Luc Germain²⁹. A la différence de la vision répandue des modèles animaux comme substituts de l'humain³⁰, Germain souligne qu'il existe d'autres cas, qui seraient très répandus, où les phénotypes des modèles ne sont pas censés phénocopier des phénomènes humains, mais ont plutôt pour rôle de détecter ou de mesurer des différences, et de produire un signal informatif à propos de leur cible.

L'exemple des tests d'anticancéreux effectués à partir de poissons-zèbres

Pour expliciter ce rôle des modèles animaux, Germain propose un exemple instructif dans son article de 2014, qui vise en même temps à nous convaincre que cette fonction instrumentale est répandue. Germain décrit une lignée génétiquement modifiée de poissons zèbres, qui développe spontanément des mélanomes suite à la surexpression d'un oncogène (HRAS) dans les mélanocytes³¹. Les mutations HRAS sont très fréquentes dans les cancers

²⁷ Par exemple, par M. Weber., *op. cit.*, p. 170-171

²⁸ L'on peut encore évoquer un autre rôle instrumental des organismes modèles : ils peuvent aussi servir d'« usines » pour produire du matériel (anticorps, etc.) Toutefois, ce rôle est purement technique et ne nous apprend généralement rien sur l'organisme ou le monde biologique. Voir P.-L. Germain., "From replica to instruments: animal models in biomedical research", *History and Philosophy of the Life Sciences* 36, n° 1, 2014, p. 114- 28.

²⁹ En plus de l'article de 2014, l'on peut consulter P.-L. Germain, "Humans, animals and Petri dishes: Biomedical modeling between experimentation and representation", Thèse, Milan, IFOM-IEO Campus.

³⁰ J. A. Bolker, "Exemplary and Surrogate Models: Two Modes of Representation in Biology", *Perspectives in Biology and Medicine* 52, n° 4, 2009.

³¹ Germain s'appuie sur la publication de C. Santoriello et al., "Kita Driven Expression of Oncogenic HRAS Leads to Early Onset and Highly Penetrant Melanoma in Zebrafish", *PLoS ONE*, 5, n° 12, 2010.

humains de la peau : il est donc attendu que les poissons développent des tumeurs proches des mélanomes humains. Et de fait, cette lignée de poissons présente une hyperpigmentation à des stades précoces de son développement. Si le *but ultime* des chercheurs qui emploient cette lignée est de trouver une molécule qui agirait sur les mélanomes humains, dans la pratique, ce modèle est employé comme une plateforme pour tester l'effet d'anticancéreux sur le phénotype d'hyperpigmentation produit par la mutation HRAS - il s'agit de son *but proximal*, dit Germain. La similarité entre les hommes et les poissons, et entre les tumeurs humaines et les tumeurs de poisson, importe peu ici : en fait, les tumeurs elles-mêmes ne sont pas étudiées, et le phénotype d'hyperpigmentation a une valeur purement instrumentale. Le poisson qui développe des mélanomes est simplement *un outil de détection* signalant la pertinence causale de molécules sur les effets immédiats de la mutation de HRAS. Si une molécule supprime l'effet de la mutation, on s'attend à ce que les mutants présentent un phénotype proche de la souche sauvage, donc une pigmentation normale³². Il y a donc un découplage entre la sortie de l'instrument (le retour à une pigmentation normale) et l'information que le signal fournit à propos de sa cible (la capacité supposée de la molécule à agir sur les mélanomes humains).

Germain met en évidence que le rôle instrumental de ces modèles n'est pas intrinsèque, mais provient de la façon dont ils sont utilisés par les scientifiques. Ils oscillent ainsi entre *objets techniques* (qui rendent visibles des différences inobservables directement) et des *choses épistémiques*, pour reprendre la terminologie de Rheinberger³³. Car il serait possible d'utiliser ces modèles comme des approximations de ce qu'il se passe chez l'humain, en se mettant à étudier le lien entre le signal et l'information fournie. Mais dans le cas évoqué ci-dessus, le rôle instrumental des organismes modèles domine : la fonction du modèle se détache de la fonction d'être un modèle du système cible³⁴.

Fonction heuristique des modèles animaux

³² Comme le détaille Germain, en réalité ces études sont plus complexes : pour chaque molécule, 4 groupes sont testés : les sauvages non traités, les sauvages traités, les mutants non traités, les mutants traités. Si un composant a un effet, on s'attend à ce que le groupe mutant traité se rapproche du groupe sauvage non traité. Le groupe mutant non traité est un contrôle négatif ; et le groupe sauvage non traité est un contrôle positif. Le groupe sauvage traité vise à écarter les effets de la molécule agissant sur la pigmentation tout en étant indépendants de la mutation, donc sans rapport avec les effets que l'on souhaite isoler.

³³ H.-J. Rheinberger, *op.cit.*, p. 28-32. Pour Rheinberger, « chose épistémique » est synonyme d'« objet de recherche » ou d'« objet scientifique ». Autrement dit, ce sont toutes les entités matérielles ou les processus (structures physiques, réactions chimiques, fonctions biologiques) qui constituent les objets des études scientifiques, et qui incarnent les questions que les chercheurs posent. Rheinberger souligne que ces objets épistémiques présentent un caractère inévitablement vague, pour deux raisons : car ils incarnent ce que l'on ne connaît pas encore, et parce qu'ils sont en mouvement, évoluant continuellement au fur et à mesure qu'ils sont étudiés et que les connaissances à leur sujet s'affinent.

³⁴ P.-L. Germain, art. cit.

Dire que les modèles animaux oscillent entre objets techniques et choses épistémiques signifie qu'ils peuvent endosser à la fois une fonction instrumentale et une fonction représentationnelle. Au-delà de la question difficile de savoir ce qui rend une représentation adéquate, considérer ces modèles comme féconds lorsqu'ils endossent cette seconde fonction peut signifier plusieurs choses, et notamment qu'ils sont un bon support pour la découverte d'explications de phénomènes biologiques, en permettant par exemple de disséquer des mécanismes. Leurs particularités représentationnelles leur confèrent donc un rôle heuristique particulier qui peut être lié à la description de mécanismes. C'est cette fonction que nous abordons dans cette troisième partie.

Décrire des mécanismes : une forme d'explication centrale en biologie

Comme le laisse entendre Germain, les mêmes modèles animaux qui ont une fonction instrumentale peuvent endosser d'autres fonctions. Le modèle de test d'anticancéreux peut être employé comme une approximation de l'humain, et les chercheurs peuvent décortiquer les mécanismes par lesquels les poissons développent des tumeurs d'origine mélanocytaire à partir d'une mutation HRAS – autrement dit, tenter d'en proposer une explication, potentiellement généralisable à l'humain.

L'idée qu'en biologie, une explication satisfaisante requière de décrire précisément un mécanisme est une idée relativement consensuelle. Au sens où l'entendent Craver, Darden et Machamer, un mécanisme est un ensemble d'entités et d'activités organisées de manière à produire des changements réguliers depuis les conditions initiales jusqu'aux conditions finales³⁵. Les entités sont des composantes ou des parties du mécanisme ayant des propriétés leur permettant d'agir de différentes manières. Les activités sont les composantes causales des mécanismes. Les entités et les activités des mécanismes sont organisées ensemble spatialement, temporellement, causalement et hiérarchiquement³⁶. Selon Craver, donner une description complète d'un mécanisme, avec toutes les entités, propriétés, et activités pertinentes pour un phénomène d'intérêt, et de la façon dont elles s'organisent, revient à expliquer ce phénomène, c'est-à-dire à expliquer comment il est produit³⁷. Craver prend souvent l'exemple de la transmission synaptique : un neurotransmetteur et un récepteur (deux

³⁵ Cet article est un classique du domaine : P. Machamer, L. Darden, et C. F. Craver, "Thinking about Mechanisms", *Philosophy of Science* 67, n° 1, 2000, p. 3. Une version française existe : P. Machamer, L. Darden, et C. F. Craver, "Penser les mécanismes", in J. Gayon et T. Pradeu (dir.), *Philosophie de la biologie. Explication biologique, hérédité, développement*, Paris, Vrin, 2021, p. 115.

³⁶ C. F. Craver, *Explaining the brain: mechanisms and the mosaic unity of neuroscience*, New York, Oxford University Press, Clarendon Press, 2007, p. 5.

³⁷ C. F. Craver, "When Mechanistic Models Explain", *Synthese* 153, n° 3, 2006, p. 360.

entités) se lient (une activité), en vertu de leurs propriétés structurelles et des distributions de charges³⁸. L'organisation de ces entités et de ces activités détermine la manière dont elles produisent le phénomène. Craver considère que les mécanismes sont réguliers en ce sens qu'ils fonctionnent toujours ou en grande partie de la même manière dans les mêmes conditions. La régularité se manifeste dans la manière typique dont le mécanisme se déroule du début à la fin : ce qui le rend régulier, c'est la continuité productive entre les étapes. Ce faisant, une description complète d'un mécanisme exhibe une continuité productive, sans gouffre explicatif ("gaps" en anglais) entre les conditions initiales et les conditions finales.

Darden, Machamer et Craver mettent en évidence une activité importante pour tous les biologistes, et précisent les conditions selon lesquelles les descriptions mécanistiques peuvent être considérées comme explicatives. Dans ce cadre, les modèles animaux sont des outils de premier plan pour accéder aux mécanismes biologiques : ils nous aident donc à trouver des explications. Par exemple, les premières tentatives d'explications du fonctionnement des gènes Hox, une catégorie particulière de gènes homéotiques³⁹ qui déterminent l'identité des différentes parties du corps au cours du développement des animaux, ont été élaborées en partant de l'observation de phénotypes anormaux de drosophiles⁴⁰. Certaines drosophiles possédaient une patte à la place d'une antenne : ces observations ont mené, dans les années 1980, à la découverte et à la description de motifs génétiques particuliers (le complexe homéotique *Antennapedia* dans ce cas), dont la sur- ou la sous-expression permettaient d'expliquer les phénotypes anormaux observés. Il n'y a pas besoin d'entrer dans les détails techniques pour comprendre que les modèles drosophiles élaborés à cette occasion ont joué un rôle crucial dans la compréhension des fonctions de ces gènes au cours du développement embryonnaire des espèces eucaryotes⁴¹. Ces observations ont donné naissance à un domaine de recherche, toujours actif aujourd'hui.

En biologie, il existe beaucoup d'exemples de ce type où des descriptions mécanistes existent, mais demeurent incomplètes. C'est pour cela qu'il faut préciser, avec Craver, que ces descriptions ne peuvent pas toutes prétendre au statut d'explications : les descriptions

³⁸ P. Machamer, L. Darden, et C. F. Craver, *op. cit.*, p. 116 (version française) ; p. 3 (version originale).

³⁹ Parfois appelés gènes architectes, ils s'agit de gènes dont la mutation produit l'apparition d'un organe bien formé mais à un mauvais emplacement du corps. Ils sont aujourd'hui définis comme un ensemble de gènes qui participent à la détermination du plan d'organisation d'un organisme, c.-à.-d. la place de ses organes les uns par rapport aux autres. Les gènes homéotiques sont présents chez la majorité des eucaryotes (plantes, animaux, champignons, et quelques protistes).

⁴⁰ S. Schmitt, *Histoire d'une question anatomique : La répétition des parties*, Paris, Publications scientifiques du Muséum, 2004, chap. « La répétition des parties et la construction du "paradigme" des gènes du développement. »

⁴¹ A ce sujet, on pourra consulter l'analyse historique détaillée de M. Weber, *op. cit.* qu'il poursuit dans M. Weber, *Philosophy of Developmental Biology*, Cambridge, Cambridge University Press, 2022.

mécanistes peuvent montrer comment les choses fonctionnent de manière *possible, plausible*, ou *réelle*⁴², et seule une explication complète d'un mécanisme serait explicative⁴³. Cela revient à dire qu'il y a des conditions à respecter pour que les descriptions mécanistes puissent être considérées comme explicatives, et notamment, un certain degré de précision concernant la description des activités et des entités. Mais Craver reste généralement laconique sur le degré de précision à atteindre, et pour cause : entre les esquisses de mécanismes possibles ("sketches" en anglais⁴⁴) et les descriptions complètes, il existerait un continuum, relatif aux usages qui sont fait des explications et modèles scientifiques. Et ce qui compte comme une explication complète, avec un niveau d'abstraction suffisant, dépend des utilisations du modèle, des standards de chacune des disciplines, et du contexte. Craver ajoute aussi qu'un mécanisme peut être explicatif autrement qu'en étant *idéalement* complet. Il y a aussi des modèles mécanistes pragmatiquement complets⁴⁵ : il s'agit de ceux qui satisfont les demandes implicitement formulées dans le contexte de la demande d'explication⁴⁶. Pour reprendre l'exemple des gènes Hox durant le développement embryonnaire de la drosophile, nous n'avons pas encore atteint le stade d'une explication idéalement complète qui permettrait d'englober *toutes* les entités et activités en jeu. Pour autant, ces recherches ont bien permis de produire des explications : des descriptions précises de l'action de certains gènes Hox sont disponibles, et peuvent dans certains cas être considérées comme pragmatiquement complètes. Par exemple, nous pouvons désormais expliquer de manière relativement précise la plupart des phénotypes anormaux observés au début de ces recherches, qui sont d'ailleurs devenus des exemples classiques qu'apprennent les étudiants de génétique (autrement dit, des *exemplaires*, au sens de Kuhn).

Les sous-produits épistémiques, une contribution insoupçonnée aux explications

Pour compléter les descriptions mécanistes élaborées à partir d'organismes modèles, les scientifiques peuvent s'appuyer sur trois entités épistémiques distinctes, qui émergent de

⁴² P. Machamer, L. Darden, et C. F. Craver, op. cit., p. 149 (version française) ; p. 21 (version originale).

⁴³ Voir C. F. Craver, "When Mechanistic Models Explain", art. cit., p. 358 : "*How-possibly models* are often heuristically useful in constructing a space of possible mechanisms, but they are not adequate explanations. In saying this, I am saying not merely that the description must be true (or true enough) but further, that the model must correctly characterize the details of the mechanism in T. *How-actually models* describe real components, activities, and organizational features of the mechanism that in fact produces the phenomenon. They show how a mechanism works, not merely how it might work." Nous soulignons.

⁴⁴ C. F. Craver, "When Mechanistic Models Explain", art. cit., p. 360

⁴⁵ Voir C. F. Craver, "When Mechanistic Models Explain", art. cit., p. 360 et p. 367

⁴⁶ *ibid.*, p. 367 : "Mechanistic models are ideally complete when they include all of the relevant features of the mechanism, its component entities and activities, their properties, and their organization. They are pragmatically complete when they satisfy the pragmatic demands implicit in the context of the request for explanation."

leurs activités de recherche : ce que l'on peut appeler des sous-produits épistémiques d'une part, et d'autre part, des simulations et des corrélations, sur lesquelles nous revenons ci-après.

« Sous-produits épistémiques » est une formule que propose Nelson pour décrire les connaissances qui ne visent pas directement à expliquer un phénomène d'intérêt, mais qui sont acquises à l'occasion de la mise en place des expérimentations et des modèles animaux⁴⁷. Cette formule semble parfaitement bien désigner certains produits d'un type d'expérimentations qui passent parfois inaperçues, décrites par Weber : les *expériences préparatoires*, qui désignent tout le travail expérimental qui n'est pas destiné à tester une hypothèse particulière, mais qui est plutôt consacré à la production de matériel de recherche et de connaissances à propos de ces objets matériels, qui pourront éventuellement servir à la recherche réalisée sur d'autres organismes⁴⁸. Un exemple que prend Weber est celui de la création de lignées mutantes, qui produit non seulement du matériel de recherche, mais aussi des connaissances à propos de ce matériel (impossible d'utiliser cette lignée sans connaître certaines propriétés de la lignée, comme par exemple le type de mutations qu'elle porte). Si l'on suit Nelson, ces sous-produits épistémiques peuvent aussi être des connaissances tacites ou des savoirs faire, des connaissances de biologie générale, comportementales, techniques, etc. Décrire plus précisément ces connaissances secondaires dans toute leur variété serait difficile, car l'attention qui leur est portée varie en fonction du contexte de recherche. Pour mieux comprendre ce dont il s'agit, Nelson emploie une métaphore, celle du laboratoire comme scierie. Couper du bois et en faire une planche génère de la sciure et des copeaux. La valeur de ces sous-produits dépend de la disponibilité de technologies pour le transformer, d'un marché, de la personne qui l'évalue, etc. De même, construire des faits scientifiques produits d'autres entités, et ce qui peut être considéré comme des déchets épistémiques dans un contexte peut être un savoir désirable dans un autre⁴⁹.

Ces connaissances secondaires peuvent contribuer à la description des mécanismes biologiques. L'un des exemples de sous-produits épistémiques que prend Nelson, le *Mouse Phenome Project*, le montre bien. Ce projet, lancé officiellement en 2004, consiste en à réunir sur une même base de données des informations sur les caractéristiques physiques et comportementales de base de différentes souches de souris consanguines (le poids corporel, la pression artérielle, les niveaux d'activité, etc.), sur les conditions d'élevage, et les paramètres de tests employés lors des protocoles expérimentaux. En construisant une base de données

⁴⁷ N. C. Nelson, *Model Behavior: Animal Experiments, Complexity, and the Genetics of Psychiatric Disorders*, Chicago (IL), University of Chicago Press, 2018., p. 119.

⁴⁸ M. Weber, *Philosophy of Experimental Biology*, chap. cit., p. 174-176

⁴⁹ N. C. Nelson, *Model Behavior*, op. cit., p. 120

pour organiser et relier ces différentes données, ce projet vise à transformer des observations, collectées lors de la production d'autres faits, en données qui pourraient avoir une nouvelle valeur épistémique. En effet, si les chercheurs recueillent tous des données de ce type sur leurs animaux témoins, il n'existait pas de moyen simple de comparer ces données entre les publications, par exemple pour identifier des tendances, ou affiner nos connaissances de chacune des lignées⁵⁰, observer comment des comportements varient en fonction de changements environnementaux, ou identifier de nouvelles corrélations entre gènes et biomarqueurs physiologiques. Nelson dit que ce projet revient à encourager les chercheurs à déposer leurs « sous-produits » dans une sorte de poubelle de recyclage épistémique, plutôt que de les utiliser une fois, puis de les « jeter ». En bref, il s'agit là d'un exemple d'agrégation de connaissances secondaires qui pourront, lors de recherches ultérieures, contribuer directement à notre compréhension des mécanismes biologiques.

Les simulations informatiques, des outils utiles dans la recherche d'explications

De plus en plus souvent, la modélisation animale s'appuie sur des simulations informatiques. Leonelli et Ankeny partent d'ailleurs de ce constat pour dire qu'élucider des mécanismes ne serait pas le seul but épistémique de la modélisation animale. Elles soutiennent qu'étant donné l'approche multi-niveaux (moléculaire, cellulaire, etc.) que permettent les organismes modèles, les approches mécanistiques-causales sont combinées à des *simulations et prédictions mathématiques* des processus dynamiques, et impliquent d'autres raisonnements que des raisonnements causaux. Ces auteurs prennent aussi l'exemple de l'usage très répandu des *corrélations*, par exemple entre des profils d'expression métaboliques et géniques, et des différences phénotypiques entre les spécimens, qui peuvent étayer un raisonnement causal, mais qui n'impliqueraient pas nécessairement de formaliser un mécanisme selon elles⁵¹.

Mais dans la littérature, l'idée que les simulations permettent d'élaborer des explications d'un phénomène est sujette à débats⁵². Cela est encore moins clair pour les

⁵⁰ Cette idée est défendue par Molly Bogue, la directrice du projet, qu'a pu interroger Nelson.

⁵¹ R. Ankeny et S. Leonelli, *Model Organisms*, Cambridge University Press, 2020, p. 9.

⁵² Les philosophes restent divisés quant au rapport qu'entretiennent simulations et explications. Si l'on considère simulation et prédiction comme des synonymes, alors les philosophes attendent généralement davantage d'une explication que de simplement *prévoir* comment le mécanisme cible variera en fonction d'une variété de conditions. Selon Craver par exemple, une explication doit, en plus, rendre compte de tous les aspects du phénomène à expliquer en décrivant comment les entités et les activités sont organisées de façon à ce que le phénomène survienne. (C. F. Craver, "When Mechanistic Models Explain", art. cit.). Mais au-delà de cette définition minimale, le rapport entre simulation et explication a fait l'objet de nombreux autres développements, dans les détails desquels nous n'entrons pas ici. Pour une analyse critique générale voir par exemple C. Imbert,

corrélations, qui sont souvent considérées comme n'étant pas explicatives indépendamment de l'élucidation d'un mécanisme sous-jacent. Par exemple, avoir identifié un gène qui aurait un rôle dans la schizophrénie à partir d'études d'association pangénomique chez l'humain ne nous dit rien sur l'étiologie de la schizophrénie tant que l'on n'a pas étudié les produits de ce gène, ses modalités d'expression, sa transmission, etc⁵³.

Un exemple de simulation est celui de la reconstruction du cortex somato-sensoriel du rat dans le cadre du « Blue Brain Project ». Ce projet, lancé en 2005, visait à élaborer une simulation du néocortex en cartographiant et en simulant l'activité des neurones individuels et de leurs connexions synaptiques à partir d'un ensemble conséquent de données expérimentales. Cette simulation a permis de reproduire des propriétés et des comportements connus des circuits néocorticaux réels, de reproduire des résultats qualitativement comparables à celui d'un ensemble d'expériences (qui n'ont pas été incluses pour établir le modèle), mais aussi de faire des prédictions au-delà de ce qu'il était possible de mesurer en conditions expérimentales. A propos du lien entre simulations et explications, ce que ce type d'exemple nous apprend est que les simulations peuvent au moins *contribuer* aux explications mécanistes et à la compréhension de la dynamique d'un mécanisme, et cela, de trois manières différentes⁵⁴.

Premièrement, les simulations, comme celle du néocortex, permettent de faire des prédictions à partir d'hypothèses (par exemple, des propriétés de la transmission synaptique), et de tester l'adéquation de ces hypothèses aux données actuelles d'expériences. Ces prédictions ont aussi un rôle heuristique, en tant qu'elles peuvent permettre de donner l'idée de nouvelles expérimentations à mener, ou bien permettent de prévoir comment le mécanisme se comporterait dans une variété de conditions.

Deuxièmement, si tant est qu'il existe des preuves expérimentales indépendantes indiquant que les hypothèses ou données utilisées pour la simulation sont fiables, les simulations peuvent aussi être considérées comme des moyens de tester la fiabilité des procédures expérimentales elles-mêmes. Autrement dit, comparer les données empiriques aux

« Simulations, explication, compréhension : essai d'analyse critique », *Philosophia Scientiae*, vol. 21-3, n° 3, 2017, p. 49-109.

⁵³ Dans le cas particulier des maladies d'origine strictement génétique, l'identification d'un gène donne la cause étiologique de la maladie, sans en donner les mécanismes.

⁵⁴ Certains auteurs vont beaucoup plus loin et soutiennent que la modélisation computationnelle serait ancrée dans une démarche empirique mécaniste. Voir par exemple W. Bechtel et A. Abrahamsen, "Dynamic mechanistic explanation: computational modeling of circadian rhythms as an exemplar for cognitive science", *Studies in History and Philosophy of Science Part A* 41, n° 3, 2010, p. 321- 33. Consulter aussi cet article pour de plus longs développements concernant les différentes façons dont les prédictions contribuent aux explications mécanistes.

conséquences prédites par la simulation peut permettre de valider les méthodes de détection empirique. Dans notre exemple, les auteurs suggèrent que s'il n'est pas toujours possible de valider leur simulation du néocortex lorsqu'on le confronte à certaines données expérimentales, ce ne serait pas à cause d'hypothèses erronées, mais en raison d'erreurs dans les données expérimentales elles-mêmes - erreurs qu'il est possible de détecter grâce à la simulation, qui croise des ensembles de données complémentaires et connexes⁵⁵.

Enfin, dans d'autres cas, les simulations peuvent aider à interpréter des résultats expérimentaux, en produisant des patterns de données que l'on s'attend à observer si un phénomène est présent (une signature du phénomène, comme une signature cérébrale d'un processus cognitif par exemple), ce qui permet d'inférer la présence du phénomène de manière indirecte⁵⁶.

En somme, les simulations, et dans une moindre mesure, les corrélations, peuvent être considérés comme des outils qui accompagnent la production d'explications à partir des modèles animaux, et parfois, l'interprétation des résultats.

Conclusion

Avec le développement des méthodes de standardisation (génétiques, techniques, etc.), les organismes vivants sont devenus une matière à modifier, à la fois des artefacts⁵⁷ et des exemplaires du monde biologique, qui peuvent, comme nous avons essayé de le montrer, endosser des fonctions épistémiques variées. Nous avons proposé une caractérisation générale de ces modèles, qui ont une place à part dans le paysage scientifique, et avons détaillé la manière dont ils peuvent endosser tantôt un rôle instrumental, tantôt un rôle explicatif.

Comme nous l'avons vu, le type de représentation à l'œuvre à travers ces modèles scientifiques est particulier. Plutôt que d'avoir une liste finie des propriétés de notre modèle *a priori*, non seulement la portée, mais la cible de la représentation elle-même sont co-construites tout au long de la mise en place des processus expérimentaux et du modèle lui-même. Toujours en ce qui concerne la représentation à l'œuvre à travers ces modèles, il y a aussi une particularité que nous avons rencontrée de manière indirecte à travers nos exemples, et que nous avons évoquée en introduction. A la différence de ce que Boltzmann dit des

⁵⁵ p. 484 dans H. Makram et al., "Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry", *Cell*, vol. 163, 2015, p. 456-492

⁵⁶ E. Tal, "From Data to Phenomena and Back Again: Computer-Simulated Signatures", *Synthese* 182, n° 1, 2011, p. 117- 129.

⁵⁷ Ici, nous employons ce terme en tant que synonyme d'objet fabriqué ; et non selon le sens d'artefact expérimental, qui désigne un phénomène provoqué par un facteur non contrôlé, un défaut ou une erreur dans le processus d'expérimentation.

modèles scientifiques, les modèles animaux ne cherchent pas toujours à *copier* leur cible. La *ressemblance* n'est pas cruciale pour deux raisons : d'abord en raison de la force de l'argumentaire évolutionniste, qui garantit l'existence de processus biologiques fondamentaux communs ou comparables. Ensuite, parce que sur ce fond commun, les différences entre le modèle et sa cible peuvent être informatives, que ce soit dans le cas où ces modèles ont un rôle instrumental, ou bien quand on cherche à expliquer des mécanismes biologiques, même dans une perspective biomédicale.

Un exemple frappant de différences intéressantes dans une perspective de modélisation biomédicale est celui du rat taupe nu, étudié pour son incroyable capacité de résistance aux cancers et à certaines pathologies liées au vieillissement. Le rat taupe nu est un mammifère que l'on trouve dans les régions arides d'Afrique de l'Est. Il est un des rares mammifères eusociaux, et peut vivre dans des colonies comportant jusqu'à 300 animaux. Là où une souris de laboratoire a une durée de vie de 4 ans maximum, le rat taupe nu a une durée maximum de vie de trente-deux ans ans. A cette durée de vie étonnante s'ajoutent des caractéristiques inhabituelles de sénescence : il y a très peu de changements liés à l'âge dans leur physiologie (fonctions cardio-vasculaires et intestinales, métabolismes de base, densité minérale osseuse, neurodégénérescence), et ils présentent un très faible taux de cancers (seuls quelques cas dans le monde ont été rapportés⁵⁸). Là encore, ce qui intéresse les chercheurs chez cet organisme n'est pas qu'il partage un certain degré d'homologie avec l'humain, mais que sur ce fond d'homologie, il existe des mécanismes différents de ceux que l'on trouve chez l'humain, et que l'on espère éventuellement pouvoir reproduire un jour en médecine humaine. Parfois décrit comme un « modèle de vieillissement réussi », le rat taupe nu constitue un excellent exemple de la façon dont la modélisation animale peut être intéressante d'un point de vue biomédical sans pour autant chercher à phénocopier sa cible, toute humaine soit-elle. Et au-delà des considérations épistémiques qui constituent l'objet de ce travail, la façon dont les scientifiques évoquent cet organisme modèle est symptomatique des espoirs thérapeutiques que la modélisation animale continue de susciter, à travers toute sa richesse et sa complexité.

Héloïse ATHEA
Institut d'Histoire de Philosophie des Sciences et des Techniques
Laboratoire Neurosciences Paris Seine
heloise.athea@cnr.fr

⁵⁸ A. Shepard et J. L. Kissil, "The Use of Non-Traditional Models in the Study of Cancer Resistance—the Case of the Naked Mole Rat", *Oncogene* 39, n° 28, 2020, p. 5083- 97.

Athéa H. (2024). « Modéliser en biologie expérimentale : les modèles animaux. »
Cahiers philosophiques, 176, 45-63. <https://doi.org/10.3917/caph1.176.0047>

Je remercie très chaleureusement Denis Forest et Nicolas Heck pour leurs relectures attentives et leurs nombreux commentaires qui m'ont accompagnée tout au long de la rédaction de cet article. Je remercie également Michel Bourdeau et Nathalie Chouhan, à l'origine de ce numéro des *Cahiers Philosophiques*, pour leur confiance.

Ce travail a été soutenu par le CNRS (programme 80-Prime) ainsi que par l'École Doctorale Frontières de l'Innovation en Recherche et Éducation (programme Bettencourt).