

Bull. Acad. Vét. de France, 2001, 154, 145-150

L'origine des rats de laboratoire, contribution à sa connaissance

par Hervé BAZIN*

RÉSUMÉ

Les rats de laboratoire constituent un pourcentage significatif des animaux employés en recherche scientifique. Leur origine est mal connue. Un élevage de rat était déjà constitué au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, en 1858, destiné à nourrir les serpents du vivarium. Ils furent, très probablement, employés lors de la première expérience de physiologie effectuée avec des rongeurs. Les descendants des rats de cet élevage pourraient encore exister. Leur phénotype est identique à celui décrit il y a environ 150 ans et leur génotype diffère des rats des souches connues actuellement.

Mots-clés: Rat - Élevage - Génome - Complexe majeur d'histocompatibilité.

SUMMARY

THE ORIGIN OF LABORATORY RATS, CONTRIBUTION TO ITS KNOWLEDGE

Laboratory rats form a significant percentage of animals used in scientific researches. Their origin is poorly known. A rat colony was already established in the Museum d'Histoire Naturelle in Paris, in 1858, to feed animals of the vivarium. Very probably, they were employed in the first published experiment of physiology using rodents. Descendants of these animals can still exist. Their phenotype is identical to the description given by the small article of the middle of the 19th century and their genome is different of the presently known rat strains.

Key words: Rat - Breeding - Genome - Major histocompatibility complex.

* Institut Alfred Fournier - 25, boulevard Saint-Jacques, 75680 Paris cedex 14 et Unité d'Immunologie Expérimentale - Faculté de Médecine de l'Université de Louvain - 30/56, Clos Chapelle-aux-champs - Bruxelles 1200.

Les rats forment un pourcentage significatif des animaux de laboratoire. Pourtant les individus de cette espèce, fraîchement capturés, sont difficiles à manipuler et pratiquement impossibles à élever. Pour quelles raisons avoir choisi ces animaux ? À quelle époque ont-ils été introduits dans les laboratoires ? Quelles étaient leurs origines ? Il est difficile de répondre précisément à ces questions. Depuis des années, les rats bruns (*Rattus norvegicus*) sont élevés par milliers et même par centaines de milliers à des fins d'expérimentation. Pourquoi avoir choisi des sujets de cette espèce plutôt que les hamsters, les cobayes ou même le rat noir ou le cotonnier...

Un rat de laboratoire est aisé à élever en captivité et à manipuler, son homologue sauvage ne l'est pas. Le croisement entre rat sauvage et de laboratoire est difficile à effectuer (communication personnelle du Professeur Thomas GILL, University of Pittsburgh, School of Medicine et expérience personnelle limitée). Un rat de laboratoire, dans la grande majorité des cas, est incapable de retourner à la vie sauvage. L'animal de laboratoire a des caractéristiques génétiques et phénotypiques qui le distingue de son homologue normal. La plupart de ses propriétés physiologiques spéciales ne peuvent être conservées que grâce à un mode d'élevage particulier.

Dans les livres qui traitent des rats de laboratoires, il est coutumier de placer le début de leur élevage, dans le cadre exclusif de laboratoires situés aux États-Unis. Ainsi J. RUSSELL LINDSEY [11] présente une étude sur l'origine de ces animaux : "The purpose of this chapter is to retrace, for the time, one of the most fascinating stories of the biomedical history - that of the early events and personalities involved in establishment of *Rattus norvegicus* as a leading laboratory animal... It is almost exclusively an American story as virtually all the modern strains of rats in use today the world over trace their ancestry to stocks in the United States". [Note : "Le but de ce chapitre est de retracer, au temps présent, un des plus fascinants épisodes de l'histoire biomédicale, celui des premiers événements et des personnalités impliquées dans l'établissement de *Rattus norvegicus* comme un des principaux animaux de laboratoire... C'est presque exclusivement une histoire américaine car, pratiquement toutes les souches actuelles de rat employées dans le monde remontent à des ancêtres appartenant à des élevages situés aux États-Unis]. Le fait de démontrer que des rats ont été élevés et employés à des fins scientifiques en France, avant les grands élevages américains, n'est pas contradictoire avec l'affirmation précédente mais tempère quelque peu sa portée. Il est possible qu'eux-mêmes dérivent d'élevages européens et français, en particulier.

Des rongeurs ont toujours proliféré dans l'environnement de l'homme et à ses dépens. Les plus familiers sont certainement les souris et les rats. Pour diminuer leurs méfaits, leur destruction a toujours été active, surtout dans les villes. Ainsi, à Paris, en 1849, plus de 240 000 rats furent tués en quelques jours. Les fourrures de certains servirent à confectionner des gants (sic) [6]. Une telle quantité de cadavres de rats représente environ 60 tonnes de déchets ! Qu'en a-t-on fait ?

Dans nos sociétés, en dehors de périodes exceptionnelles, comme durant le siècle de Paris, en 1870, les rats ont vraisemblablement peu servi de nourriture. *“Quant au rat, au rat d’égout, bien gras et bien gros, sauf une petite odeur musquée, il double, avec beaucoup de poivre et de muscade, sans trop d’infériorité, le canard dans une croûte”* [5]. Ceci est exceptionnel dans les pays occidentaux. Ce n’est pas le cas dans tous les pays ; par exemple, en Chine, les rats étaient chassés et vendus comme viande comestible pour l’homme [2]. Il est improbable que ce commerce ait été à l’origine des rongeurs de laboratoire. Pourtant, il représentait une certaine activité économique.

La domestication des rats à des fins scientifiques fut probablement liée à des activités humaines non dirigées vers l’expérimentation animale scientifique. Sujets capturés ou d’apparition dans des élevages, des individus albinos furent sauvegardés, apprivoisés et montrés dans des foires ou conservés comme animal familier dans des maisons particulières [14].

Les rats noirs de l’espèce *Rattus rattus* s’élèvent difficilement en captivité. Leurs manipulations sont malaisées, même nés depuis plusieurs générations en laboratoire (expérience personnelle). Ils n’ont que rarement fait l’objet de travaux scientifiques. Par contre, de nombreux rats bruns ont été capturés pour alimenter des séances de dressage ou des concours de chiens ratiers. On lâchait un ou plusieurs chiens dans une enceinte où se trouvait un certain nombre de rats. Une de ces séances, dans un établissement louche d’un quartier pauvre de Londres, près du premier tunnel sous la Tamise, est décrite dans un numéro du *“Monde Illustré”* de 1858. Les rats sont payés à la pièce, six pence, par les spectateurs eux-mêmes. Ces concours nécessitaient un grand nombre de rats sauvages [3]. Ce type de compétition existait aussi sur le continent, à Paris en particulier. *“Ces surmulots (pris dans des nasses) servent à dresser des chiens ratiers : on les met en présence dans de véritables arènes tapissées de glace, et les combats sanglants qui s’y livrent sont un sport très apprécié d’un certain public, mais interdit, paraît-il, par les arrêtés de police”* [12]. Une variante de ces concours consistait à lâcher un chien ratier dans une enceinte où des pots de fleurs en terre étaient retournés. L’un d’entre eux retenait prisonnier un rat. L’animal chasseur devait le débusquer et le tuer. Ces concours où l’on pariait de l’argent sur son champion favori, étaient chronométrés et le vainqueur était le plus rapide des chiens. Lors de leur capture, des animaux albinos furent certainement découverts et conservés. De tels rats furent élevés, exhibés dans des foires et même dressés. Ces rats, naissant en captivité et au contact de l’homme pendant des générations successives, perdirent leur instinct sauvage. Cependant, des surmulots classiques, les rats bruns au pelage de type sauvage, ont également été montrés, par exemple, sur le terre-plein du Pont-Neuf, à Paris, en 1859. *“Une pièce de monnaie est placée par un spectateur sous un petit cube de fer du poids de cent grammes environ, situé à 12 ou 15 mètres du marin. “Pierrot, “dit ensuite le maître”, va chercher cet argent”. Alors, avec une rapidité incroyable et une remarquable sûreté de coup d’œil, le rat*

par en ligne droite, soulève de son museau le poids qui cache la pièce de métal, la saisit avec ses incisives, et va la porter triomphant dans la main du marin. Un petit morceau de sucre de la grosseur d'un pois est l'invariable récompense de ces rats travailleurs". L'auteur de l'article assure que les rats en question sont capturés adultes et éduqués comme tel et que le montreur a essayé avec des rats noirs, des rats mulots ou des rats champêtres sans atteindre le même succès [8]. Ce devait être un travail de patience exceptionnel.

Des rats sauvages semblent aussi avoir été élevés en captivité. Ainsi TROUSSET [13] écrit: "*La reproduction en captivité finit par donner des sujets albinos, dont la belle couleur blanche fait ressortir le rouge brillant de l'œil. Les rats blancs et les souris blanches apprennent à faire quelques exercices ; ils aimeraient à vivre dans une cage semblable à l'écureuil mais plus petite*".

En 1856, un petit article du "Magasin Pittoresque" décrit un élevage d'animaux à usage scientifique, au Jardin des Plantes à Paris. Il comprend des souris dites albinos, des rats noirs et blancs et des lapins. Il s'agit réellement d'un élevage scientifique, car ces rats et ces souris n'ont jamais servi qu'à des fins relevant de la science, c'est-à-dire... nourrir les serpents de la ménagerie des reptiles. Un certain Monsieur VALLÉE les élève dans des "*maisonnettes en bois*" doublées intérieurement de feuilles métalliques [1].

La première publication scientifique incluant des rongeurs de laboratoire, est traditionnellement attribuée au Docteur PHILIPPEAUX [9]. Sa "*Note sur l'extirpation des capsules surrénales chez les rats albinos (Mus rattus)*" relate une étude réalisée dans le laboratoire de physiologie comparée du célèbre scientifique FLOURENS, au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris. Il y eut très fréquemment, au cours du XIX^e siècle, une confusion entre *Mus (Rattus) rattus*, le rat noir et *Mus (Rattus) norvegicus*, le rat brun. Il est probable que les rats employés étaient ceux du vivarium. GRASSE et DEKEYSER [4] précisent, dans leur traité de zoologie "*Certains auteurs nomment à tort le rat albinos des laboratoires Rattus rattus. Il s'agit de Rattus norvegicus comme le montre ses caractères morphologiques et la composition de son hémoglobine*".

150 ans après la description de cet élevage, nous avons retrouvé des rats blancs à capuchon noir dans le vivarium du Muséum d'Histoire Naturelle. Nous en avons reçu aimablement quelques couples. L'élevage en consanguinité d'un couple de ces animaux a donné une souche appelée PAR pour Paris. Il est certain que cette souche ne représente pas nécessairement le génome de la totalité des rats de l'élevage. Cependant le phénotype de ces rats est intéressant. Dans le vocabulaire classique des élevages de laboratoire, il s'agit de rat "hooded" blanc et noir. Ces rats blancs se distinguent par le port d'un capuchon noir. Le terme albinos employé dans ce petit article est probablement associé au pelage partiellement blanc des sujets. La confusion est assez classique, bien que, dès cette époque, le caractère albinos était

bien connu et étudié. Actuellement, un certain nombre de souches de rats de laboratoire comme les PVG/c, ACH, A35322, BDE, BDIV, COP, HS, LEJ, MAXX, INR, ... ont des phénotypes qui leur sont très voisins sinon identiques. Les rats PAR sont non agouti, black (noir), albinos, hooded (à capuchon), ayant les gènes aa BB cc hh, avec un complexe majeur d'histocompatibilité RT1*g (RT1.A*g B/*1 C*1). [Note : Le complexe majeur d'histocompatibilité du rat est appelé RT1. La région RT1-A est l'équivalent de celle appelée chez l'homme HLA-A,B,C (antigènes de classe I), la région RT1.B/D, équivalent de HLA-DR et HLA-DQ (antigènes de classe II). Une région RT1.H serait équivalente à la région HLA-DP (antigène de classe II). La région RT1.C serait l'équivalent des antigènes de classe Ib (atypique)]. Comparé aux rats LEW.lg (KGH) et LEW, il existe des différences au niveau des microsatellites des 2 haplotypes g (KGH et PAR). De plus, les rats PAR ont en commun des allèles avec les rats LEW (RT1.A*1 B/D*1 C*1) et pas avec les rats LEW.lg. Ces rats PAR ont des particularités qui permettent de les distinguer de toutes les autres souches consanguines de rat décrites. Malheureusement, cela ne donne aucune indication supplémentaire quant à l'origine de ces rats.

Des rats ont pu être utilisés plus anciennement dans des expériences de nutrition, MAGENDIE, le grand neurologue, aurait recommandé leur emploi en physiologie. En 1863, SAVORY, un chirurgien anglais, publia une étude portant sur les qualités nutritionnelles de protéines. Ces rats avaient des pelages de plusieurs couleurs, blanche, brune et noire. Entre 1877 et 1885, un Allemand, CRAMPE étudia des croisements entre des rats albinos et sauvages. Aux États-Unis, des travaux furent effectués en neurologie entre 1890 et dans les années suivantes [10, 11].

Un grand changement survint dans les dernières années du 19^e siècle. À la physiologie, à la génétique, à la nutrition, vinrent s'ajouter les études sur les maladies infectieuses des animaux, puis de l'homme. Les premières tentatives d'inoculation se firent sur les hôtes naturels de ces maladies : les moutons pour le charbon des ruminants, les volailles pour le choléra des poules, ... Très vite, on passa aux microbes de l'homme. On eut recours alors aux modèles animaux. Les premiers bactériologistes, PASTEUR et KOCH, rencontrèrent probablement des problèmes assez semblables. Déceler une espèce animale réceptive et aisée à employer. En 1876, ayant découvert un microbe dans des furoncles, PASTEUR eut l'idée de l'inoculer à un cochon d'Inde. Une animalerie sera installée dans le sous-sol du laboratoire de la rue d'Ulm, à l'école Normale, où l'expérimentation sur diverses espèces animales fut organisée [7].

Le rat blanc fut très vite un animal de laboratoire. Quelles caractéristiques distinguent des espèces aussi proches que la souris, le rat, le lapin, le cobaye ou le hamster ? En dehors de caractères spéciaux, comme la sensibilité particulière du cobaye au bacille tuberculeux, du rat cotonnier au virus syncytial, du nombre réduit de chromosomes du hamster chinois, les grandes propriétés des souris et des rats de laboratoire est leur temps de génération

extrêmement réduit, leur prolificité associée à leur docilité. Aucune autre espèce élevée en laboratoire ne possède l'ensemble de ces caractéristiques.

Le recours à l'animal, en sciences expérimentales, a débuté au XIX^e siècle. Le rat a rendu d'immenses services à l'homme dans de nombreux domaines, allant de la nutrition à la chirurgie ou la toxicologie. Son génome est en voie de séquençage. Une fois connu, la contribution du rat de laboratoire à la biologie et à la médecine n'en sera que plus précieuse.

REMERCIEMENTS

Le Professeur J. HEDRICH, Laboratory of Animal Medicine, University of Hannover, Medical School, est chaleureusement remercié pour le typage génétique des rats PAR et Madame Françoise BOLLE, pour son aide efficace dans la rédaction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANONYME. – Les souris blanches. Le Magasin Pittoresque, 24^e année, 1856, pages 75-76.
- [2] ANONYME. – Attrapeurs de rats en Chine. L'Illustration européenne, 11^e année, 1880, pages 330-336.
- [3] BRASSEUR WIRTGEN. – Une tuerie de rats. Le monde illustré, 2^e année, numéro 57 du 15 mai 1858, pages 319-320.
- [4] GRASSE (Pierre P.), DEKEYSER (P.L.). – Ordre des rongeurs in Traité de zoologie, anatomie, systématique, biologie publié sous la direction de Pierre P. Grassé, Masson et cie, éditeurs, tome XVII, 1955, pages 1321-1525.
- [5] HÉRISSON (Le comte d'). – Journal d'un officier d'ordonnance, juillet 1870-février 1871, Paul Ollendorff éditeur, Paris, 35^e édition, 1885, 384 pages.
- [6] LAROUSSE (Pierre). – Article "surmulot". Grand dictionnaire universel du XIX^e siècle, Imprimerie Larousse, 17 volumes, 1865-1888.
- [7] LOIR (Dr Adrien). – À l'ombre de Pasteur (souvenirs personnels), Le mouvement sanitaire, Paris, 1938, 171 pages.
- [8] LUNEL (Dr B.). – Les rats travailleurs, La science pour tous, 4^e année, numéro 16 du 24 mars 1859, page 126.
- [9] PHILIPEAUX (M. le Dr). – Note sur l'extirpation des capsules surrénales chez les rats albinos (*Mus rattus*). C.R. Hebd. Séances Ac. Sciences, 1856, 43, 904-906.
- [10] RICHTER (Curt P.). – The effects of domestication and selection on the behavior of the Norway rat, Journal of the National Cancer Institute, 1954, 15, 727-738.
- [11] RUSSELL-LINDSEY (J.). – Historical foundations, The laboratory rat, volume I, biology and diseases, Academic Press, edited by Henry J. Baker, J. Russell-Lindsey and Steven H. Weisbroth, New-York, 1979, pages 1-36.
- [12] TROUËSSART (E.). – Article "rat", in La grande encyclopédie sous la direction de M. Berthelot, Société anonyme de la grande encyclopédie, Paris, tome 28, pages 162-166.
- [13] TROUSSET (Jules). – Article "rat", in Nouveau dictionnaire encyclopédique, à la librairie illustrée, Paris, volume 5, page 23.
- [14] WAHLEN (Auguste) publié par. – Article "souris", in Nouveau dictionnaire de la conversation ou répertoire universel, Bruxelles, 1844, tome 23, pages 120-122.