

ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE



COMMISSION
« RELATIONS HOMME - ANIMAUX »

RAPPORT

RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
ET EXPÉRIMENTATION
ANIMALE.
ÉTAT DE LA QUESTION

MAI 2012
(MISE À JOUR AVRIL 2013)

ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE

COMMISSION
« RELATIONS HOMME - ANIMAUX »

RAPPORT

RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
ET EXPÉRIMENTATION
ANIMALE.
ÉTAT DE LA QUESTION

ÉLABORATION ET VALIDATION DU RAPPORT

"Recherche scientifique
et expérimentation animale.
État de la question"

Ce rapport s'inscrit dans le cadre d'une réflexion générale conduite par la Commission « Relations Homme-Animaux » de l'Académie Vétérinaire de France.

Il a été conçu et coordonné par Claude Milhaud.

Ont participé à sa rédaction : Henri Brugère, Bertrand Deputte, Agnès Fabre, Jean Kahn, Yves Le Floc'h Soye, Henri Maurin-Blanchet, Claude Milhaud, membres de la Commission « Relations Homme-Animaux » de l'Académie Vétérinaire de France.

Les rédacteurs du rapport remercient les membres de la Section « Recherche et Enseignement » de l'Académie Vétérinaire de France : Hervé Bazin, Claude Carnaud, Michel Fougereau, Jean-Louis Guénet, Dominique Kerbœuf, Jean-Paul Laplace, Charles-Henri Malbert, Pierre Mormède, Gérard Orth, André Parodi, Charles Pilet, Serge Rosolen, Jean-Paul Rousseau, Michel Thibier, pour les avis éclairés et pertinents qu'ils ont formulés lors de la revue du projet de rapport.

La conclusion du rapport est présentée sous la forme d'un avis qui a été soumis pour examen à l'Assemblée Générale de l'Académie Vétérinaire de France et adopté par elle le 21 juin 2012.

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	9
INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 : UN DÉBAT DE SOCIÉTÉ	
1) La recherche biomédicale : une nécessité sociétale.....	15
2) L'expérimentation animale : fondement de l'approche scientifique de la santé.....	15
2.1) Bilan historique.....	15
2.2) Importance quantitative de la recherche utilisant les animaux.....	19
2.3) Encadrement réglementaire.....	20
2.4) Unanimité des organismes de recherche.....	21
2.5) Extension au problème de l'utilisation d'animaux vivants à des fins pédagogiques.....	21
3) L'opposition à l'expérimentation animale.....	22
3.1) Une question de société.....	22
3.2) Nature et méthodes de l'opposition à l'expérimentation animale.....	22
3.2.1) Sincérité globale des opinions.....	22
3.2.2) Opposition philosophique : courants actuels.....	23
3.2.3) Oppositions associatives.....	23
3.2.4) Opposition radicale.....	24
3.2.5) Opposition méthodologique.....	24
4) Position des expérimentateurs.....	24
4.1) Evolution : de la discrétion à la communication.....	24
4.2) Organisation actuelle de la réflexion en matière d'expérimentation animale.....	25
4.2.1) Au sein des organismes de recherche.....	25
4.2.2) Les associations professionnelles.....	25
4.2.3) La formation : initiatives spontanées, formations réglementaires.....	25
4.2.4) Auto-régulation : l'éthique.....	26
4.2.5) Organismes officiels.....	26
5) La controverse.....	27
5.1) Existe-t-il une base rationnelle au jugement sur l'expérimentation animale ?.....	27
5.2) La réponse de J. HABERMAS.....	27
5.3) Rejet expliqué partiellement par les grands défis non relevés et par certains échecs.....	27
5.4) Incohérence sociétale.....	28
5.5) Attitudes des parlementaires.....	29

SOMMAIRE

CHAPITRE 2 : MODÈLES ANIMAUX ET MÉTHODES SUBSTITUTIVES

1) Des modèles animaux.....	31
1.1) Complexité des organismes.....	31
1.2) Limites éthiques et scientifiques à l'utilisation de l'homme en biologie et médecine expérimentales.....	32
1.3) Double parenté avec les animaux.....	32
1.4) Conscience des limites des modèles animaux.....	33
2) Utilisation des modèles animaux.....	34
2.1) Modèles animaux en recherche fondamentale.....	34
2.1.1) Un exemple de démarche expérimentale : la physiologie des glandes endocrines.....	35
2.1.2) Témoignages de chercheurs sur la démarche expérimentale.....	35
2.2) Modèles animaux en recherche appliquée.....	36
2.2.1) Médecine.....	36
2.2.2) Chirurgie.....	38
2.2.3) Toxicologie et sécurité des produits de santé, Pharmacologie.....	38
2.3) Limites aux conditions d'utilisation.....	38
2.3.1) Limitation du nombre d'animaux utilisés.....	38
2.3.2) Limitation des contraintes imposées aux animaux.....	39
2.4) Aspects économiques et pratiques.....	39
3) Des méthodes substitutives.....	40
3.1) Préalable : méthodes substitutives et méthodes alternatives.....	40
3.2) Réglementation européenne : l'ECVAM (« European Centre for the Validation of Alternative Methods »).....	41
3.3) Toxicologie et sécurité des produits de santé.....	41
3.4) Pharmacologie.....	43
3.5) Contrôle d'efficacité et d'innocuité des produits immunologiques.....	43
3.6) Les limites des méthodes in vitro.....	44
3.6.1) Rappels.....	44
3.6.2) Reproductibilité.....	44
3.6.3) Durée de la démarche de validation.....	44
3.7) Les limites des méthodes in silico.....	45
4) Des approches synthétiques ou combinatoires.....	45
5) Conclusions.....	46

CHAPITRE 3 : PRATIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE. FONDEMENTS D'UNE ATTITUDE ACADÉMIQUE

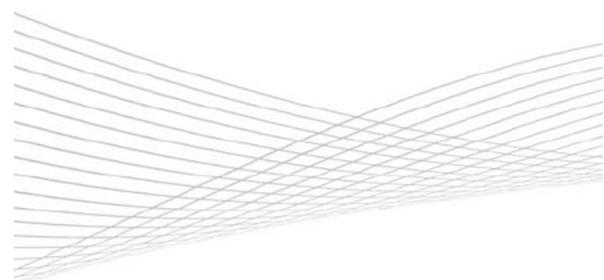
1) Premier fondement : le recours à l'expérimentation animale est indispensable.....	49
2) Deuxième fondement : la sensibilité des animaux et leur proximité biologique impliquent qu'ils soient respectés.....	50
2.1) Maîtrise de la douleur.....	50
2.2) Au delà de l'éradication de la douleur, limiter le recours aux animaux vivants et assurer leur bien-être constituent les bases d'une attitude éthique.....	51
2.2.1) les trois « R ».....	51
2.2.2) « Enrichment ».....	51
2.2.3) Rapport bénéfique pour les humains / préjudice pour les animaux.....	52
2.2.4) Les comités d'éthique.....	52
La Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale.....	52
2.2.5) La mort de l'animal de laboratoire.....	53
2.2.6) Réhabilitation ou « Rehoming » de l'animal de laboratoire.....	54
3) Troisième fondement : rationalité, objectivité et diversité président à la démarche expérimentale.....	54
4) Quatrième fondement : vers un apaisement du débat sur l'expérimentation animale par un dialogue et un respect mutuel.....	55
4.1) La communication, un des devoirs de l'expérimentateur.....	56
4.2) Les devoirs de la Société.....	56
4.3) Pour une écoute réciproque.....	57

CONCLUSION

Avis de l'Académie Vétérinaire de France.....	59
---	----

RÉSUMÉ

Rédigé sur auto-saisine de la commission chargée des relations homme-animaux, de l'Académie Vétérinaire de France, ce rapport comprend trois chapitres respectivement intitulés : un débat de société, modèles animaux et méthodes substitutives, pratique de l'expérimentation animale : fondements d'une attitude académique. Ces trois chapitres sont suivis d'un avis adopté par l'Académie Vétérinaire de France le 21 juin 2012.



DÉBAT DE SOCIÉTÉ

Correspondant aux exigences de la population en matière de santé et de longévité, la recherche dans les sciences biologiques et médicales s'appuie largement sur l'expérimentation animale. Dans une société au sein de laquelle la place de l'animal a considérablement évolué, l'utilisation d'animaux à des fins expérimentales est remise en question, bien qu'historiquement justifiée.

Schématiquement il est possible de distinguer trois groupes de contemporains à l'origine de cette opposition. Les uns adhèrent à des idées philosophiques mettant l'homme sur un strict pied d'égalité avec l'ensemble des autres espèces animales. D'autres manifestent une compassion spontanée vis-à-vis des animaux, sentiment qu'ils expriment à propos de toute situation dans laquelle ces derniers sont maltraités ou risquent de l'être. Enfin quelques rares scientifiques contestent la validité des modèles animaux comme source fiable de connaissances en pathologie humaine et

vétérinaire. L'expression de ces convictions par des actions violentes, exceptionnelles dans notre pays, pose un problème de sécurité et de liberté d'exercice qui oblige les chercheurs à sortir de leur réserve et à s'exprimer sur la légitimité et sur les conditions de la pratique de l'expérimentation animale.

La création d'associations professionnelles nationales et internationales, l'organisation de formations spécialisées, d'abord spontanées puis normalisées par les pouvoirs publics, la création par une démarche volontariste de comités d'éthique régionaux ou institutionnels, enfin l'adoption des dispositions réglementaires européennes et nationales ont largement contribué à la réflexion des expérimentateurs et à la progression du respect de l'animal et de sa bien-être dans l'exercice de leurs disciplines.

La controverse qui oppose les expérimentateurs à une partie de la société a pour origine des convictions et des attitudes qui ne peuvent être

modifiées par une argumentation rationnelle. Ces convictions et attitudes sont confortées par un sentiment global de défiance vis-à-vis de la science qui a tendance à s'étendre dans la période contemporaine, bien que, paradoxalement, les exigences de progrès et de sécurité n'aient jamais été aussi élevées.

MODÈLES ANIMAUX ET MÉTHODES SUBSTITUTIVES

Une étude approfondie des modèles animaux, de leur justification, de leurs limites et de leur utilisation dans les principales disciplines de la médecine et de la biologie, est mise en parallèle avec une étude, tout aussi approfondie et conduite selon le même schéma, de la justification, des limites et de l'utilisation des méthodes substitutives et des méthodes alternatives dans les principales disciplines de la médecine et de la biologie. Cette étude comparative conduit aux conclusions suivantes.

La complexité des organismes ne peut pas être modélisée par la simple addition de systèmes biologiques élémentaires. Le caractère hautement intégratif de la vie amène les disciplines de la biologie en général et les disciplines biomédicales en particulier, à utiliser lorsque nécessaire, de manière raisonnée et limitée, des modèles de niveau de complexité similaire à l'homme : les animaux de laboratoire.

La recherche fondamentale, qu'elle soit physiologique, immunologique ou génétique, est actuellement plus orientée vers les approches cellulaires et moléculaires. Cependant, elle ne peut que recourir aux animaux de laboratoire lorsqu'elle veut intégrer au niveau de l'organisme entier les résultats obtenus *in vitro*. Il en est de même pour les recherches concernant la connaissance des mécanismes physio-pathologiques qui constituent les fondements des thérapeutiques médicales et chirurgicales.

En toxicologie et sécurité des produits de santé ou en pharmacologie les approches *in vitro* ou *in silico*, avec leurs propres limites et au-delà de la satisfaction d'un plus grand respect de la vie et du bien-être des animaux qui les accompagnent, permettent la réalisation d'importantes économies de temps et de moyens financiers. Le développement spontané de leur emploi et leur introduction dans la réglementation se heurtent actuellement à l'insuffisance des propositions issues de la recherche et à la lourdeur des opérations de validation.

Le bilan très limité des méthodes *in vitro* et *in silico* ainsi que des raisons tant économiques qu'éthiques amènent la communauté scientifique internationale et les pouvoirs publics à faire un important effort humain et financier, afin de développer, grâce aux progrès de la bioinformatique, des méthodes dites combinatoires. Ces méthodes ont pour objectifs d'associer l'analyse et la synthèse des bases de données antérieures aux résultats les plus récents obtenus par le faisceau expérimental rassemblant méthodes, *in vivo*, *in vitro* et *in silico*. Chacune de ces approches demeure indispensable car chacune d'elles contribue par son éclairage spécifique à la connaissance synthétique des phénomènes du vivant à l'échelle globale de l'organisme, humain ou animal.

PRATIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE : FONDEMENTS D'UNE ATTITUDE ACADÉMIQUE

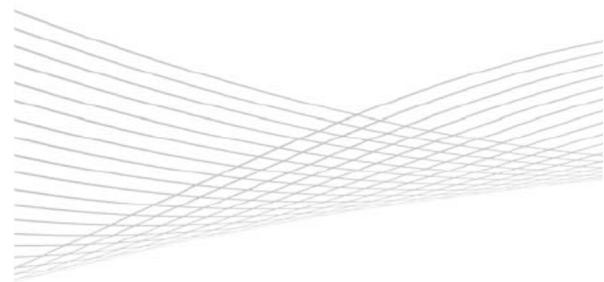
Il est proposé de fonder une attitude académique sur :

- la réaffirmation d'un préalable incontournable : le recours à l'expérimentation animale est indispensable aux progrès de la connaissance et de la médecine, dans l'état actuel de la science ;

- l'expression à l'égard des animaux de laboratoire d'un respect reposant sur leur caractère d'êtres sensibles et sur leur origine phylogénétique commune avec l'homme; ce respect est concrétisé par l'adoption du principe des 3 R, par la prise en compte du rapport préjudice aux animaux/ bénéfice pour l'homme, par la généralisation des comités d'éthique et par le développement de diverses mesures de bienveillance : enrichissement du milieu, standardisation des méthodes d'euthanasie, réhabilitation post-expérimentale,
- la reconnaissance qu'en biologie en général et en biomédecine en particulier, la démarche expérimentale utilise, sans *a priori* et de manière objective, l'ensemble des possibilités méthodologiques qu'elle a créées;
- la définition et la proposition d'un dialogue sociétal fondé sur la connaissance et le respect mutuel.

I INTRODUCTION

Dès leurs premiers travaux expérimentaux incluant des animaux, deux physiologistes, inspirés de la démarche rationaliste des physiciens et des chimistes, François MAGENDIE (1783-1855) et Claude BERNARD (1813-1878) ont dû, l'un et l'autre, faire face à l'hostilité de quelques uns de leurs contemporains. Par la suite et pendant près d'un siècle, l'opposition à l'utilisation d'animaux dans un but d'expérimentation va demeurer l'apanage de minorités, finalement peu influentes en France.



Dans les soixante dernières années, l'éloignement de la réalité objective des animaux de ferme, le développement spectaculaire des animaux de compagnie, ou encore l'influence de la représentation anthropomorphique des animaux dans les fictions cinématographiques ou télévisuelles, ont bouleversé l'image traditionnelle de l'animal dans la société occidentale. Cette évolution sociétale profonde a trouvé des correspondances et un soutien dans les approches philosophiques liées à la morale utilitariste développée au XIX^e siècle par Jeremy BENTHAM (1748-1832) et reprise au XX^e par Peter SINGER (1946 -), ce courant philosophique convergeant avec le courant dit « continuiste ou antispéciste » pour interroger les relations entre l'homme et les

animaux, pour alimenter le débat sur la continuité ou la discontinuité existant entre l'homme et les animaux. De son statut juridique d'objet, l'animal a évolué implicitement ou explicitement vers celui de sujet de droit⁽¹⁻²⁻³⁾. Et si les droits de l'animal demeurent du domaine de la controverse, les devoirs de l'homme envers ce dernier sont aujourd'hui communément admis⁽⁴⁻⁵⁾.

Au cours des trente dernières années la contestation de l'utilisation d'animaux à des fins de recherche a trouvé, dans cette interrogation, dans la remise en cause des relations homme-animaux, un support philosophique et une justification à ses prises de positions. Et ce, avec d'autant plus d'efficacité que d'une façon générale les grands échecs du XX^e siècle (les

¹ Anonyme. *Droit Animal, Ethique, et Sciences*, n° 69, avril 2011, p2

² DENOIX DE SAINT MARC Renaud. « *Les animaux ont-ils des droits ?* » Communication présentée à la séance du 23 mai 2011 de l'Académie des Sciences morales et politiques.

³ MARGUENAUD Jean-Pierre. *Expérimentation animale entre droit et liberté*. Ed Quae, Versailles, 2011.

⁴ CHAPOUTHIER Georges. *Les droits de l'animal par rapport aux droits de l'homme aujourd'hui*. In : Quedraogo A. P., Le Neindre P. (eds). *L'homme et l'animal, un débat de société*. Paris : INRA, 1999, 33-40.

⁵ FAINZANG Sylvie. *Le rapport à l'animal dans la recherche médicale. Esquisse d'un projet de recherche*. In : Quedraogo A. P., Le Neindre P. (eds). *L'homme et l'animal, un débat de société*. Paris : INRA, 1999, 169-174.

guerres mondiales et locales, la torture, les famines, la dilapidation des ressources naturelles, la relative lenteur, liée aux difficultés rencontrées, dans la mise au point de prophylaxies ou de thérapeutiques pour lutter contre certaines maladies majeures telles que le cancer ou le sida) contribuent à la mise en cause du progrès et au-delà de la science et des scientifiques.

Dans ce contexte il ne faut pas s'étonner de voir se développer l'activité des associations dites « antivivisectionnistes », dont l'objectif final vise l'abolition de l'expérimentation animale par des moyens le plus souvent légaux mais aussi parfois

par des actions violentes. Cette prise de position, fondée sur l'émotion et non sur la raison, heurte la communauté scientifique dans sa très grande majorité.

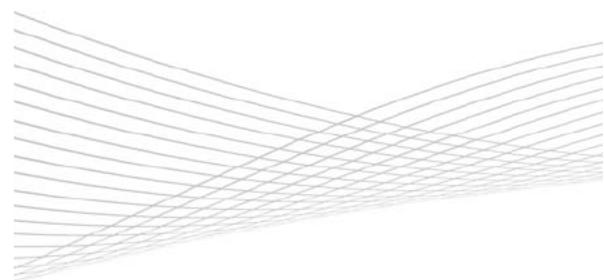
Hors des querelles philosophiques, mais sans les ignorer, dans le cadre des réflexions sociétales de notre académie, ce rapport a pour objet d'établir le plus objectivement possible les raisons et les conditions de la pratique de l'expérimentation animale ainsi que celles qui président au développement des méthodes qui pourraient s'y substituer.

CHAPITRE 1

UN DÉBAT DE SOCIÉTÉ

1) LA RECHERCHE BIOMÉDICALE : UNE NÉCESSITÉ SOCIÉTALE

Bien que l'on puisse imaginer son origine comme concomitante de celle des premières sociétés organisées, la recherche biomédicale dans sa forme moderne a pris naissance au XVIII^e siècle. Elle s'est ensuite développée de manière quasi exponentielle pour atteindre le volume de 43.770 publications en 2006. Cette croissance correspond à un triple déterminisme : exigence partagée pour assurer à chacun la meilleure santé possible et une longévité maximale ; moyens matériels suffisants pour que la recherche puisse développer, aussi bien pour l'homme que pour les animaux, des moyens thérapeutiques et prophylactiques de plus en plus efficaces ; élévation générale du niveau d'éducation des populations permettant de consacrer les moyens humains nécessaires à la recherche biomédicale.



Parallèlement, la demande sociale en matière de santé s'est amplifiée, la notion de droit à la santé s'est imposée. À ce droit fondamental s'est adjoint le principe de précaution et sa conséquence : la nécessité d'évaluer de manière plus approfondie les risques de toute innovation technologique sur la santé. En répondant à ces deux besoins fondamentaux de notre société la recherche biomédicale doit aussi prendre en compte l'importance économique de tout progrès réalisé dans le domaine de la prévention.

L'expérience de plus de deux siècles et le vécu quotidien montrent, si nécessaire, que chaque progrès aussi bien dans les disciplines

fondamentales que dans le développement de nouveaux moyens thérapeutiques ou prophylactiques a été fondé sur le recours à l'expérimentation animale à défaut de pouvoir expérimenter sur l'homme (chapitre 1 § 2.2).

2) L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE : FONDEMENT DE L'APPROCHE SCIENTIFIQUE DE LA SANTÉ

2.1) BILAN HISTORIQUE

Le bilan de la pratique de l'expérimentation animale depuis les travaux initiaux de la fin du XVIII^e siècle, est remarquable tant dans son ampleur que dans sa fécondité. Cette approche des mécanismes de la Vie constitue le socle

incontournable de la biologie et de la médecine actuelle. Pour concrétiser cette affirmation on peut se rapporter au palmarès du prix Nobel de physiologie ou médecine, de sa création en 1901 à nos jours.

Palmarès qui devient particulièrement éloquent si on prend soin de le compléter par l'espèce ou les espèces que chacun des lauréats a utilisées dans ses travaux⁶.

Afin de dégager quelques fils directeurs quatre tableaux ont été extraits du palmarès global. Ils

illustrent, respectivement, la part prise par les modèles animaux (ne sont pas rapportés ici les travaux fondamentaux sur les virus et les bactéries pourtant à l'origine, eux aussi, de découvertes majeures en génétique et distinguées par plusieurs prix Nobel) dans quelques uns des grands progrès de la médecine depuis le début du XX^e siècle ainsi que dans le développement de trois disciplines fondamentales : la physiologie du système nerveux, la génétique et l'immunologie.

TABLEAU 1.
QUELQUES-UNS DES GRANDS PROGRÈS DE LA MÉDECINE DEPUIS LE DÉBUT DU XX^e SIÈCLE

ANNÉES LAURÉATS	THÈMES	MODÈLES ANIMAUX
1905 R. Koch	Agent de la Tuberculose et du choléra	Vache, Mouton
1907 A.Laveran	Agent du paludisme	Oiseau
1923 F.G. Banting J.J.R. Macleod	Découverte de l'insuline et mécanisme du diabète	Chien, Lapin, Poisson
1945 A.Fleming et E.B. Chain	Découverte de la pénicilline	Souris
1951 M. Theiler	Vaccin contre la fièvre jaune	Singe, Souris
1954 J.F. Enders, T.H. Wellers, F.C. Robbins	Vaccin contre la poliomyélite (culture in vitro du virus)	Singe, Souris
1966 F.P. Rous et C.B. Huggins	Virus induisant des tumeurs et traitement hormonal du cancer de la prostate	Rat, Lapin, Poule
1976 C. Gajdusek, B. S. Blumberg	Origine du Kuru	Chimpanzé
1990 J.E. Murray et E.D. Thomas	Techniques et transplantation d'organes (jumeaux homozygotes)	Chien
1997 S. Prusiner	Découverte des prions	Souris, Hamster
2005 B.Marshall, R. Warren	Rôle de H. pylori dans les ulcères gastriques	Gerbille, Porc
2008 H. zur Hausen, F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier	Découverte des virus HPV et HIV	Souris, Primate
2010 R. Edwards	Développement de la fécondation in vitro	Souris, Lapine

⁶ www.animalresearch.info

TABLEAU 2.
QUELQUES GRANDES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DE LA NEUROPHYSIOLOGIE

ANNÉES LAURÉATS	THÈMES	MODÈLES ANIMAUX
1906 C.Golgi et S. Ramon y Cajal	Structure du système nerveux	Chien, Cheval
1932 C.S. Sherrington et E.D. Adrian	Fonction des neurones	Chien, Cheval
1936 H.H. Dale et O. Loewi	Transmission chimique de l'influx nerveux	Chat, Grenouille, Oiseau, Reptile
1944 J.Erlanger et H.S. Gasser	Propriétés du neurone	Chat
1963 A.L. Hodgkin, A.F. Huxley et C. Eccles	Mécanismes ioniques et cellules nerveuses	Chat, Grenouille, Crabe, Calmar
1970 J. Axelrod B. Katz et U. von Euler	Physiologie des neurotransmetteurs	Chat, Rat
2.000 A. Carlsson, P.Greengard et E.R. Kandel	Transduction du signal nerveux	Souris, Limaces

TABLEAU 3.
QUELQUES GRANDES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DE LA GÉNÉTIQUE

ANNÉES LAURÉATS	THÈMES	MODÈLES ANIMAUX
1933 T.H. Morgan	Rôle des chromosomes dans l'hérédité	Drosophile
1935 H. Spemann	Effet « Organizer » dans le développement embryonnaire	Grenouille, Triton
1968 R. Holley, G. Khorana et M. Nirenberg	Interprétation du code génétique et synthèse des protéines	Rat
1995 E. B. Lewis, C. Nusslein Volhard et E.F. Wieschaus	Contrôle génétique du développement embryonnaire	Drosophile
2002 S. Brenner, J. Sulston et R. Horvitz	Régulation génétique du développement des organes et de la mort cellulaire	Nématode
2009 E. Blackburn, C. Greider et Jack Szostak	Protection des chromosomes par les télomères et la télomérase	Souris, Grenouille

TABLEAU 4.
QUELQUES GRANDES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DE L'IMMUNOLOGIE

ANNÉES LAURÉATS	THÈMES	MODÈLES ANIMAUX
1908 P. Ehrlich, E. Metchnikov	Réactions immunitaires et fonction des phagocytes	Oiseau, Invertébrés marins, Cobaye
1913 C. Richet	Mécanisme de l'Anaphylaxie	Chien, Lapin
1919 J. Bordet	Mécanisme de l'Immunité (le Complément)	Cobaye, Cheval, Lapin
1960 F. M. Burnett, P. B. Medawar	Compréhension de la tolérance immunitaire acquise	Lapin
1972 G. Edelman, R. Porter	Structure chimique des anticorps	Cobaye, Lapin
1980 J.D. Snell et B. Benacerraf	Description et fonction du complexe majeur d'histocompatibilité	Souris, Cobaye
1984 N. Jerne, G. Kolher et C. Milstein	Formation des anticorps monoclonaux.	Souris, Rat
1987 Tonegawa Susumu	Structure génique des anticorps	Souris,
1996 P. Dohertyet, R. Zinkernagel (Suisse)	Reconnaissance par le système immunitaire des cellules infectées par un virus	Souris
2011 J. Hoffmann, B. Beutler et R. Steinman	Système immunitaire inné	Drosophile, Souris

L'examen attentif de ces quatre tableaux permet de proposer quelques éléments de réflexion.

En premier lieu, quelle que soit la nature, appliquée ou fondamentale, des travaux récompensés le recours à l'expérimentation animale constitue une constante. Les espèces utilisées se révèlent diverses et concernent les invertébrés, les vertébrés : poïkilothermes ou homéothermes. Ainsi 22 espèces sont citées à propos des travaux rapportés dans les quatre tableaux. Cette diversité, nécessaire à la compréhension des mécanismes fondamentaux du vivant, témoigne parallèlement du soin apporté au choix du modèle expérimental.

Lorsque ces animaux ont été utilisés comme modèle globaux, en général des mammifères, ils

ont permis, par exemple, la mise au point de vaccins essentiels (fièvre jaune, poliomyélite) sans qu'il ait été nécessaire de disposer de toutes les connaissances fondamentales actuellement impliquées dans la maîtrise des mécanismes immunologiques sous-tendant la vaccination (tableaux 1 et 4).

Aussi bien dans les disciplines fondamentales que dans les disciplines appliquées, l'animal est souvent l'objet d'une prise de risque pouvant aboutir à la mise en jeu de sa vie : contamination virale ou microbienne, essais des thérapeutiques hormonales, transplantations d'organes ou chocs immunitaires (tableaux 1 et 4).

Au-delà du fait de s'abstenir de faire courir le moindre risque à des sujets humains, le recours

aux modèles animaux vise à éviter des contraintes sévères que la bioéthique et le bon sens condamnent ou condamneraient si elles étaient appliquées à des êtres humains : sections et stimulations en neurophysiologie (tableau 2), manipulation du génome et des embryons en génétique (tableau 3).

Enfin, on peut aussi observer, dans ces tableaux, que bien souvent le choix du modèle d'étude est fondé sur des critères de praticité. C'est le cas de la drosophile dont la très petite taille, les facilités d'élevage et le cycle de vie très court permettent le renouvellement rapide de générations d'importance statistiquement satisfaisante telles que les souhaitent les généticiens. Dans le même ordre d'idée le neurone géant du calmar constitue, par sa taille, un des modèles choisis par les physiologistes de la conduction nerveuse.

Par ailleurs, l'accumulation des connaissances fondamentales à propos de la biologie d'espèces telles que la drosophile ou la souris amène à de quasi monopoles d'usage dans certaines disciplines ou branches de discipline, par exemple : génétique pour la drosophile ou modèles transgéniques (en pathologie expérimentale) et immunologie pour la souris.

Le bilan du passé ne garantit jamais l'avenir. Néanmoins, il contribue, en grande partie à la validation des acquis antérieurs, en l'occurrence, celle des méthodes et concepts expérimentaux fondés sur les modèles animaux et mis en jeu par les disciplines biomédicales, pendant plus d'un siècle.

2.2) IMPORTANCE QUANTITATIVE DE LA RECHERCHE UTILISANT LES ANIMAUX

L'utilisation d'animaux de laboratoire concerne directement ou indirectement 60.000 biologistes en France. Dans l'ensemble des pays développés ce nombre est de l'ordre du million. L'émergence de grandes nations telles que

l'Inde, la Chine et le Brésil laisse supposer que dans 20 ans le nombre de chercheurs susceptibles d'utiliser des animaux dans le cadre de recherches fondamentales ou appliquées, sera de l'ordre de deux millions⁷.

En 2008, l'expérimentation animale concernait, en Europe, pour 38,1 % la biologie fondamentale, pour 22,8 % la recherche et le développement des médicaments pour l'homme et les animaux, pour 14,9 % la production et le contrôle des moyens prophylactiques et thérapeutiques pour l'homme et les animaux, pour 8,7 % la toxicologie et la sécurité, pour 1,7 % l'enseignement et la formation, pour 1,6 % le diagnostic, enfin 12 % sont qualifiés d'« autres »⁸.

La même année, le nombre d'animaux consacrés à ces différentes fins, en Europe, est de 12 millions, dont environ 3 millions au Royaume Uni, 2,330 millions en France, 760 000 en Suisse. Ces chiffres peuvent être comparés à ceux des Etats-Unis, situés entre 22 et 25 millions d'animaux (données dans lesquelles le nombre des rongeurs est seulement évalué). Globalement rongeurs et lagomorphes représentent 80 % des animaux concernés, les animaux à sang froid 15 %, les oiseaux 5 %. La proportion des carnivores (0,3 %) et celle des primates (0,1 %), poursuivent la réduction progressive dont elles sont l'objet depuis une dizaine d'année. Les détails concernant les espèces utilisées, la nature des modèles ou la finalité des expérimentations, dans le cas d'un pays comparable à la France en ce domaine, le Royaume Uni, sont rapportés dans un rapport de l'OPECST⁹.

Les chiffres globaux cités peuvent légitimement alarmer. Ils doivent être relativisés en considérant, au moins, les espèces concernées, la répartition des niveaux des contraintes imposées et la finalité de leur utilisation. De même, ces chiffres doivent être replacés dans leur contexte historique. Ainsi les efforts de

⁷ KOURILSKY Philippe « *Changements d'échelle et mutualisation mondiales des moyens en biologie* » « *Mondialisation de la Recherche* » Colloque Collège de France 14 et 15 octobre 2010.

⁸ www.ec.europa.eu/environment/chemical/lab_animals/reports

⁹ LEJEUNE Michel, TOURAINE Jean-Louis. Rapport « *Sur l'expérimentation animale en Europe.* » « *Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ?* » Office Parlementaire D'évaluation Des Choix Scientifiques Et Technologiques. Décembre 2009. n°2145 (Assemblée nationale) et 155 (Sénat) pages 24et25

développement des méthodes alternatives au cours de la dernière décennie, en particulier en toxicologie et sécurité du médicament ont été contrebalancés par l'augmentation parallèle de l'utilisation de modèles génétiquement modifiés ou transgéniques. Simultanément, les perspectives offertes par les stratégies combinatoires (Chapitre II § 4) laissent espérer, à moyen terme, une réduction sensible du nombre d'animaux utilisés.

L'indispensable effort d'explication qui devrait accompagner ces chiffres est rarement constaté. Il est à l'origine de la méfiance voire de l'hostilité d'une partie du public expliquant, au-delà des considérations éthiques, scientifiques ou économiques, l'importance politique de ce problème dans certains pays tels que le Royaume Uni ou l'Allemagne. La protection animale et, en conséquence, l'expérimentation animale constituent d'ores et déjà, dans ces pays, des thèmes de controverses électorales. En France, à un moindre degré, la part prise par l'expérimentation animale dans les débats et les conclusions des rencontres « Animal et Société » en témoigne¹⁰.

2.3) ENCADREMENT RÉGLEMENTAIRE

La pratique de l'expérimentation animale est étroitement encadrée par des textes nationaux, européens et internationaux. Les ministères chargés de l'Agriculture et de la Recherche, en premier lieu, les ministères chargés de la Santé, de l'Industrie, et de l'Environnement de façon plus secondaire, sont concernés, à titre divers, par l'élaboration et par l'application de la réglementation.

Globalement celle-ci doit intégrer la recommandation faite par la Déclaration d'Helsinki (2000)¹¹:

« 11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources

pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal. »

La pratique de l'expérimentation doit, en outre, respecter la nature d'être sensible reconnue, en France, par le code rural (art. L.214.1 à L.214.25), aux animaux domestiques et aux animaux sauvages apprivoisés ou tenus en captivité. Cette réglementation fait suite et répond à la loi de protection de la nature de 1976 (ex article 276 du Code Rural). En Europe le protocole sur la protection et le bien-être des animaux, annexé au Traité d'Amsterdam signé en 1997, repris dans le « mini-traité » de Lisbonne, pose le principe d' « une plus grande protection et un meilleur respect du bien-être des animaux en tant qu'êtres sensibles ».

Depuis l'adoption de ces traités la protection animale fait partie à part entière de la politique de l'Union Européenne. Les Etats membres doivent tenir compte de la protection des animaux en tant qu'êtres sensibles lors de la formulation et de l'adoption de règles communes sauf pour les questions relevant de pratiques culturelles, régionales et/ou religieuses à propos desquelles la responsabilité est laissée à l'Etat membre (principe de subsidiarité).

Cet encadrement réglementaire fait l'objet, comme toute législation, de discussions par les représentants élus des populations : les parlements nationaux ou le parlement européen.

En France, l'expérimentation animale est pratiquée sous le régime d'une réglementation nationale spécifique qui n'est que la transcription des textes européens ainsi que de certains textes plus généraux du Code Pénal (condamnation des actes de cruauté envers les animaux : article 521-1, condamnation de l'expérimentation animale pratiquée par une personne non autorisée : article 521-2, et condamnation des mauvais traitements : articles R 653-1, R 653-2, R 655-1), du Code de la Santé Publique (connaissances nécessaires en

¹⁰ www.animalsociete.fr/propositions/les%20rencontres%20animal%20etsociete%20rapport%20rapporteur%20general.pdf

¹¹ www.Genethique.org/carrefour_infos/textes_officiels.

préalable à l'expérimentation clinique : article L 1121-2) et du Code Rural (cf. supra).

Activité totalement libre jusqu'en 1968, l'expérimentation animale voit son cadre réglementaire évoluer progressivement et parallèlement à l'évolution de la sensibilité de notre société et de la controverse sous-jacente^{12 13}.

Première étape : 1968. Décret 68 /139 en application de la loi du 19 novembre 1963. Une autorisation individuelle est nécessaire pour expérimenter.

Deuxième étape : 1986. Etablissement par la Communauté européenne d'une directive spécifique la directive 86 /609 /CEE du 24 novembre 1986, transposée par le décret 87-848 du 19 octobre 1987 et les arrêtés du 19 avril 1988. Ces textes européens posent le principe de l'autorisation de l'expérimentateur, de l'agrément de l'établissement dans lequel il pratique et de l'origine des animaux utilisés. Ils précisent un certain nombre de lignes directrices pratiques, relatives aux conditions d'hébergement des animaux. Ces dispositions ont été complétées en 1992 par dix mesures proposées par le Pr. H. CURIEN alors ministre de la Recherche et de la Technologie. Ces mesures constituaient le cadre d'une politique volontaire et responsable impulsée par le ministère de la Recherche et de la Technologie, au nom de la communauté scientifique.

Troisième étape : 2013. Les nouvelles dispositions européennes, directive 2010/63/UE du 22 septembre 2010, transcrites en droit français dans le décret 2013-118 du 1^{er} février 2013 (J.O. du 7 février 2013) et ses cinq arrêtés d'application publiés à la même date, ajoutent aux trois autorisations antérieures l'agrément de chaque protocole expérimental, limitent l'emploi des primates et introduisent des invertébrés, les céphalopodes, dans la réglementation. Elles rendent obligatoires la création des comités de réflexion sur le bien-être des animaux (dits « comités d'éthique ») et modifient les anciennes lignes directrices d'hébergement des animaux

en prenant en compte les connaissances récentes en éthologie à propos de la notion d' « enrichissement comportemental ».

Par ailleurs, depuis la prise en compte de la notion de « bien-être animal » par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), en 2001, des groupes de travail, propres à cet organisme, réfléchissent à l'élaboration de textes spécifiques aux animaux de laboratoire¹⁴.

2.4) UNANIMITÉ DES ORGANISMES DE RECHERCHE

Dans le monde entier, quelles que soient les cultures philosophiques dominantes dans leurs nations respectives, l'ensemble des organismes de recherche publics ou privés ont recours à des animaux tant pour élargir le champ des connaissances fondamentales que pour développer de nouveaux moyens thérapeutiques ou pour pratiquer des contrôles toxicologiques. Les seules nuances perceptibles ne sont pas d'ordre méthodologique mais dans l'application pratique de règles fondamentales d'éthique qui, par ailleurs, se généralisent et s'uniformisent rapidement.

2.5) EXTENSION AU PROBLÈME DE L'UTILISATION D'ANIMAUX VIVANTS À DES FINS PÉDAGOGIQUES

De justification moins évidente que dans le cas de la recherche biomédicale, l'utilisation des animaux de laboratoire à des fins pédagogiques est fréquemment mise en cause. Son utilité pédagogique, d'importance et de nature très variables, demande à être considérée au cas par cas. La qualité des maquettes pédagogiques de plus en plus perfectionnées, des simulations informatiques ou des moyens vidéo devrait aboutir à une moindre utilisation d'animaux dans un but pédagogique.

Ainsi, sur les 2.328.380 animaux de laboratoire utilisés en France, en 2008, 55.573 (soit 2,3 %) ont été consacrés à la formation dans les Universités ou les Lycées et Instituts techniques.

¹² MARGUENAUD Jean-Pierre. *Expérimentation animale entre droit et liberté*. Ed Quae, Versailles, 2011

¹³ RONDAUD Annabelle. *L'expérimentation animale : une controverse stagnante ? Approche communicationnelle*. Thèse en sciences de l'information et de la communication. Paris IV – Sorbonne –Celsa. 2011

¹⁴ KHAN Sarah, *The role of the World Organization for Animal Health (OIE) in the development of international standards for laboratory animal welfare* p 727-730 Proc. of 6th world congress on alternatives and animal use in the life sciences august 21-25, Tokyo, Japan.

Cette proportion se situe dans la partie haute de la fourchette européenne (0,1 à 2,9 %) ¹⁵. Elle mériterait une réflexion appropriée qui sort quelque peu du cadre de ce rapport.

3) L'OPPOSITION À L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

3.1) UNE QUESTION DE SOCIÉTÉ

Comme cela a été signalé dans l'introduction, l'opposition à l'expérimentation animale s'est développée, dans les trente dernières années, dans tous les pays occidentaux. Bien qu'à l'origine de la médecine moderne et de son développement, la méthode expérimentale et ses mérites sont ignorés de certaines catégories de la population qui de plus en plus marquent leur défiance pour les démarches médicales à fondement scientifique. Sur cette base s'est développé une opposition active, structurée, dotée de moyens substantiels, produisant une abondante littérature militante et utilisant au mieux les opportunités qu'offre le réseau Internet ¹⁶. Elle se montre parfois capable de violences et sensibilise de façon grandissante une partie du public.

Or les réactions de cette dernière peuvent se révéler paradoxales. En effet, les réglementations détaillées concernant la sécurité des médicaments, des produits cosmétiques ou, maintenant, de toute substance chimique (règlement REACH : Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemical substances) sont l'aboutissement de deux préoccupations d'apparence contradictoire. Le consommateur européen exige un maximum de sécurité en ce qui concerne les produits ou les médicaments qu'il utilise, ce qui implique la réalisation de tests incluant dans leur grande majorité des animaux de laboratoire. Et parallèlement, une partie de l'opinion publique manifeste sa volonté de voir réduire ou même supprimer les contraintes imposées à ces animaux.

Nous retrouvons la même contradiction entre le souci de santé avec la demande de traitements toujours plus efficaces, et la négation de l'expérimentation animale comme source majeure de connaissances en biomédecine.

Soumis à ces contradictions le public ne s'exprime guère. Il demeure semble-t-il encore relativement peu concerné, si bien que les résultats des rares sondages effectués se révèlent eux-mêmes contradictoires. Ce phénomène se retrouve dans d'autres controverses concernant les relations homme-animaux : telles que celles concernant les méthodes de l'élevage « productiviste » ou les abattages rituels.

Ce type de contradiction est illustré, en Grande Bretagne, par les différences observées entre les résultats de deux sondages. Celui commandé en décembre 2009 par le Gouvernement (société Ipsos-Mori) met en évidence 71% d'opinions favorables à l'utilisation des animaux de laboratoire par la recherche biomédicale alors que le sondage, commandé en août 2010 par l'association Animal Aid (société GfK-NOP) constate que 82% des personnes sondées sont opposées à l'expérimentation animale et que 16 % y sont favorables ¹⁷.

Comment expliquer ces contradictions? Les questions posées n'étant pas strictement identiques, il est possible que leur formulation influence les personnes interrogées, en particulier lorsque les tenants et les aboutissants d'une problématique, comme celle faisant l'objet du présent rapport, sont mal connus du public.

3.2) NATURE ET MÉTHODES DE L'OPPOSITION À L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

3.2.1) Sincérité globale des opinions

Sauf cas exceptionnels, l'engagement des membres des associations dites « antivivisectionnistes » se révèle gratuit et indis-

¹⁵ Anonyme .Droit Animal, Ethique, et Sciences, n° 69, avril 2011, p2

¹⁶ RONDAUD Annabelle. *L'expérimentation animale : une controverse stagnante ? Approche communicationnelle*. Thèse en sciences de l'information et de la communication. Paris IV – Sorbonne –Celsa. 2011.

¹⁷ ANIMAL AID. *Victims of charity. A report on the cruel and scientifically invalid experiments funded by medical research charities*. www. animalaid.org.uk

cutablement sincère; il est le plus souvent fondé sur une philosophie personnelle qui reconsidère les relations homme-animaux et qui ne se limite pas à l'opposition à l'expérimentation animale. Généralement, ces personnes s'engagent aussi dans les autres thèmes de la défense des animaux : droit des animaux, opposition aux techniques des élevages « productivistes », à l'usage des fourrures animales, à la consommation de viandes, à la pratique des abattages rituels, etc. Bien entendu, il existe, comme dans toute activité sociétale organisée, quelques professionnels de la gestion de ces associations qui vivent de cette activité et dont la sincérité pourrait être mise en doute.

3.2.2) Opposition philosophique : courants actuels

Les réflexions relatives à la position de l'homme vis-à-vis des animaux ont considérablement évolué au cours des dernières décennies. Durant des millénaires, un mur d'une grande étanchéité a séparé l'homme des animaux, le conduisant à utiliser ces derniers pour satisfaire sans scrupules ses besoins car, comme toute la Création, ils étaient supposés être à son service. Le recul du sentiment religieux et la diffusion (partielle) des idées de la biologie moderne, le darwinisme et la génétique (dans une interprétation simpliste), ont contribué à souligner l'appartenance de l'homme au règne animal, entraînant un sentiment de plus grande proximité, voire d'une égalité, et la conviction que le fait d'utiliser les animaux menace sa sensibilité et nuit à la biodiversité.

De façon plus précise, la convergence de deux courants philosophiques, le courant utilitariste et le courant dit « continuiste ou antispéciste », remet en cause le cadre des relations homme-animaux tel qu'il se présentait encore au milieu du XX^e siècle. Elle pose notamment le problème général de l'utilisation des animaux par l'homme. Le courant utilitariste à partir de la reconnaissance de la sensibilité,

puis de la valeur morale de chacun des animaux au même titre que de chacun des humains place les relations homme-animaux dans une perspective égalitaire. Celle-ci est renforcée par les adeptes du courant « continuiste ou antispéciste » dont les réflexions inspirées des découvertes de la biologie, en général, et de l'éthologie, en particulier, visent à démontrer l'existence d'une relation biologique et philosophique entre l'homme et les animaux, minorant ou faisant abstraction de la singularité de la culture et de la spiritualité de l'homme. Cette double perspective égalitaire remet en cause toutes les relations homme-animaux telles que nous les connaissons encore aujourd'hui aussi bien au niveau individuel que collectif.

Elle constitue le fondement philosophique de deux principes largement popularisés dans notre société et tout aussi largement invoqués par les associations dites « antivivisectionnistes » : les droits de l'animal¹⁸ et le bien-être animal.

3.2.3) Oppositions associatives

Initialement portées par des appréciations émotionnelles souvent légitimes, les associations dites « antivivisectionnistes » quelque peu isolées se sont progressivement incluses dans la sphère plus générale de ce que certains appellent l'activisme « pro-animal ». Elles y ont trouvé une argumentation rationalisée et des méthodes d'action. Au-delà de la compassion naturelle vis-à-vis des animaux concernés, les adversaires de l'expérimentation animale, immergés dans une société qui partiellement doute de la science et de ses progrès, sont persuadés du caractère agressif de toutes les expérimentations, de leur inutilité, ainsi que de la mauvaise foi, de la cruauté ou de l'esprit de lucre des expérimentateurs ou des organismes qui les emploient.

Leur credo réside dans l'invocation quasi magique des méthodes d'expérimentation dites

¹⁸ MARGUENAUD Jean-Pierre. *Expérimentation animale entre droit et liberté*. Ed Quae, Versailles, 2011

in vitro comme substituts supérieurs à l'utilisation des animaux. Les associations de protection animale agissent pour la plupart avec passion mais le plus souvent dans le cadre légal, souvent en concertation internationale. Leurs axes d'efforts actuels, en dehors de la contestation permanente des méthodes et des résultats obtenus par l'expérimentation animale, ont pour objectifs l'abandon par les compagnies aériennes du transport des animaux de laboratoire (ce qui vise à limiter l'utilisation des chiens, des primates et des animaux transgéniques) et le développement d'une campagne pour convaincre le public de s'abstenir de faire des dons aux associations charitables soutenant la recherche médicale¹⁹.

Quelques unes des associations françaises évoluant, au sein de l'activisme pro-animal, non seulement respectent la légalité mais se présentent ouvertes à un certain dialogue avec les chercheurs. Elles participent régulièrement aux activités des instances de réflexion sur l'expérimentation animale, Commission Nationale de l'Expérimentation Animale (CNEA) et Comité National de Réflexion Ethique en Expérimentation Animale (CNREEA) (Chapitre I §4.2.5).

3.2.4) Opposition radicale

Malheureusement, il doit être constaté qu'une dérive s'est introduite dans l'activisme « pro-animal » laissant émerger de petites minorités radicales, quasi sectaires ou même des individus isolés, fermés à toute concertation et cherchant à imposer par la violence leur point de vue à l'ensemble des citoyens. La gravité de leurs actes correspond à la définition du terrorisme. Des actes de nature illégale et violents, sont ainsi exécutés au nom d'une idéologie : il s'agit le plus souvent d'incendies criminels d'institutions ou d'entreprises, d'atteintes aux biens des expérimentateurs et de menaces adressées à leurs familles. Cette violence, préoccupante, difficile à comprendre et à cerner, inquiète les

pouvoirs publics en Europe et aux Etats Unis. Elle a fait l'objet, au début de l'été 2011, d'une importante réunion de travail des organismes européens en charge de la sécurité des citoyens : Europol et Eurojust²⁰.

3.2.5) Opposition méthodologique

Au sein de la communauté biomédicale, en France et à l'étranger, quelques personnalités, minoritaires, chercheurs ou médecins, ou groupes de personnalités (Safer Medicine, Physicians Committee for Responsible Medicine, Pro-anima en France) condamnent, au nom de leur expérience clinique et scientifique, l'expérimentation animale, malgré son incontestable bilan. Ils avancent son inefficacité dans certains domaines tels que la cancérologie, son coût éthique et financier et surtout les risques que cette approche de la thérapeutique et de la toxicologie ferait courir aux populations. (Chapitre I § 5.3) De leur point de vue, l'association de mesures et d'observations réalisées chez l'homme aux résultats de recherches conduites à l'aide des techniques *in vitro* et *in silico* devraient apporter à moindre frais une sûreté inégalée en thérapeutique, toxicologie et sécurité des médicaments²¹.

4) POSITION DES EXPÉRIMENTATEURS

4.1) EVOLUTION : DE LA DISCRÉTION À LA COMMUNICATION

On pourrait penser que les malades, les chercheurs, les médecins ou les vétérinaires sont ceux qui ont la plus grande légitimité pour s'inviter au débat concernant l'expérimentation animale. Ces quatre communautés sont, en effet, particulièrement impliquées dans l'attente de progrès déterminants. Cependant, on les entend peu. Historiquement, jusqu'aux années 1980, les équipes de recherche, très rarement critiquées et rassurées par l'application rigoureuse en leur sein de la réglementation, ont jugé inutile de répondre à des manifestations limitées dans leur

¹⁹ ANIMAL AID. *Victims of charity. A report on the cruel and scientifically invalid experiments funded by medical research charities.* www.animalaid.org.uk

²⁰ www.europol.europa.eu/content/press 3 septembre 2011

²¹ The Lancet, volume 377, issue 9781, page 1915, June 4 2011

importance et leur impact médiatique. Le « vivons cachés » a prévalu pendant quelques décennies laissant planer une volonté d'opacité défavorable à l'image de la recherche biomédicale.

L'irruption de la télévision puis de l'Internet, le rajeunissement des membres des associations dites « antivivisectionnistes », l'action de personnalités médiatiques et le début des violences ont amené la communauté biomédicale et les responsables des grands organismes de recherche à s'organiser pour pouvoir exprimer leur point de vue au public. Ainsi, en 1991, était créé le Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche (GIRCOR) qui fédère actuellement l'ensemble de la recherche biomédicale aussi bien publique que privée. Cette association, sans but lucratif, vise à promouvoir la communication, à exprimer le point de vue des chercheurs, en complément à la communication propre aux grands organismes publics se consacrant à la recherche. Tout en reconnaissant le bien-fondé et la nécessité de l'expérimentation animale les associations de malades ou les associations professionnelles médicales ne s'engagent, en ce domaine, que très peu et avec beaucoup de réticence.

4.2) ORGANISATION ACTUELLE DE LA RÉFLEXION EN MATIÈRE D'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

4.2.1) Au sein des organismes de recherche

Tous les grands organismes de recherche en France et à l'étranger disposent, au niveau des directions, sous formes diverses (bureau spécialisé, responsable désigné, comité) d'une structure assurant au sein de l'organisme la responsabilité de l'expérimentation animale.

4.2.2) Les associations professionnelles

A partir des années 1960 la qualité des animaux de laboratoire et celle de leur environnement sont apparues comme des facteurs essentiels

dans la réussite des procédures expérimentales, en particulier dans le domaine de la reproductibilité de leurs résultats. La production et la maintenance de ces animaux se sont alors professionnalisées. A la recherche d'informations techniques les chercheurs se sont rassemblés dans des associations qui vont non seulement diffuser les bonnes pratiques mais encore être à l'origine de la réflexion éthique en ce domaine.

En France, il s'agit de l'Association Française pour les Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire créée en 1972. Les associations de ce type se sont regroupées à l'échelon européen (Federation of Laboratory Animal Science Associations, FELASA, 1978) et mondial (International Council of Laboratory Animal Science, ICLAS, 1956, International Association of Colleges of Laboratory Animal Medicine, IACLAM). Les déclarations de leurs motivations font apparaître clairement leur souci d'un traitement éthique des animaux de laboratoire²².

4.2.3) La formation : initiatives spontanées, formations réglementaires

Dans notre pays, sollicité par la communauté biomédicale, le Professeur Michel BERTRAND crée à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, dès 1967, le Centre d'Information sur les Animaux de Laboratoire. Son enseignement dispensé pendant plus de vingt ans sous forme de sessions de 15 jours porte aussi bien sur la déontologie à visée éthique que sur les aspects techniques. En 1972, l'Université de Créteil développe un enseignement à plusieurs niveaux, destinés aux techniciens et aux chercheurs. Année scolaire 1973- 1974 : première formation scolaire officielle en France, au Lycée Agricole de Vendôme il s'agit d'un diplôme national de type CAPA (Certificat d'Aptitude Professionnel Agricole) Option : Animalier de laboratoire. Cet enseignement, créé à la demande des professionnels, va se développer : - 1977, adjonction d'un Diplôme National de type B.E.P.A (Brevet d'Enseignement Professionnel Agricole) Option : Animalerie,

²² www.afstal.com/L-association-Representation

spécialité laboratoire - 1989, Diplôme National de type B.T.A (Brevet de Technicien Agricole) Option : Technicien Animalier de Laboratoire - 2011 : Diplôme National de type Bac Professionnel : Technicien Expérimentation Animale (T.E.A) en 3 ans²³.

La réglementation mise en application en 1987 rend obligatoire le suivi d'une formation homologuée pour pouvoir pratiquer des expérimentations sur les animaux. De ce fait, des formations générales ou spécialisées, réparties en trois niveaux, se sont multipliées sur le territoire national sous le contrôle de la Commission Nationale de l'Expérimentation Animale (CNEA). De création plus récente une formation de haut niveau est proposée aux vétérinaires spécialisés, dans le cadre des « Collèges Vétérinaires Européens ».

4.2.4) Auto-régulation : l'éthique

Les premières réflexions génératrices de mesures tangibles d'amélioration de la condition des animaux de laboratoire émanent du milieu universitaire britannique. Tout d'abord, en 1926, Charles HUME crée l'ULAWS (University of London Animal Welfare Society), association qui étend son influence à l'ensemble du monde universitaire du Royaume Uni en devenant, en 1938, l'UFAW (Universities Federation for Animal Welfare). Cette association, d'autant plus crédible qu'elle traduisait l'opinion de scientifiques, a été la première à apporter des améliorations sur tous les points concernant l'hébergement et l'utilisation des animaux de laboratoire.

Œuvrant dans le cadre de cette association, William RUSSEL (1925-2006) et Rex BURCH (1926-1996) proposaient en 1959 le principe des « 3 R » (Chapitre 3 § 2.2.1) : l'adoption d'une attitude « alternative » visant à remplacer les animaux (« Replacement »), à en réduire le nombre utilisé (« Reduction ») ou à améliorer les conditions expérimentales (« Refinement »)²⁴.

Avec le même souci d'améliorer les conditions éthiques de l'expérimentation animale, des chercheurs canadiens réunis dans la Canadian Association for Laboratory Animal Science en concertation avec le Canadian Council on Animal Care, proposaient, en 1969, le concept de comités d'éthique en expérimentation animale. Simultanément un groupe de chercheurs européens réunis par le Centre Européen de la Tufts University et la Fondation Marcel MERIEUX à l'occasion du centenaire de la mort de Claude BERNARD adoptent « *Les principes d'éthiques en expérimentation animale* » ou Déclaration de Talloires en août 1969.

Le législateur européen attendra 1986 pour adopter une directive officielle en ce domaine (Chapitre I, § 2.3). Conscients de la nature sensible des modèles animaux les chercheurs précédaient la démarche du législateur, avec d'autant plus d'intérêt qu'ils constataient chaque jour l'influence de la bientraitance des animaux sur la qualité de leurs résultats²⁵.

L'application des « Bonnes pratiques de laboratoire », l'accréditation volontaire, nationale ou internationale, pratiquées par les laboratoires de pharmacologie et de toxicologie, la généralisation des comités d'éthique en dehors de toute réglementation ou encore les politiques éditoriales des revues scientifiques qui, spontanément, ont convenu de ne publier que des travaux soumis à une évaluation éthique ou pour le moins en accord avec les législations nationales, toutes ces initiatives concourent, au delà de la législation, à un usage qui se veut respectueux, raisonné et optimisé de l'animal de laboratoire.

4.2.5) Organismes officiels

Deux organismes officiels ont été mis en place dans le cadre des réglementations successives :

- tout d'abord, à l'occasion de la transcription de la directive 86/609/CEE a été créé la Commission Nationale de l'Expérimentation

²³ www.legta41.educagri.fr/nos-enseignements-optionnels.html

²⁴ RUSSEL William, BURCH Rex. *The principles of humane experimental technique*. Springfield, Illinois Charles Thomas, 1959.

²⁵ MILHAUD Claude. *Vers le bien-être des animaux de laboratoire par la bientraitance*. Sci. Tech. Anim. Lab (2006),2,135-140

Animale (CNEA) chargée pour l'essentiel de veiller à l'application des articles R-214 à 216 du Code Rural concernant l'expérimentation animale et de manière un peu plus précise de promouvoir les méthodes substitutives, les bonnes pratiques dans l'élevage, l'entretien et la manipulation des animaux de laboratoire, ainsi que l'homologation des formations en ce domaine. Cette commission est composée des représentants des différents ministères concernés, des associations professionnelles, des chercheurs du public et du privé ainsi que des associations de protection animale²⁶.

- puis, afin de formaliser les initiatives éthiques en recherche biomédicale, en particulier les comités d'éthique, un Comité National de Réflexion sur l'Éthique en Expérimentation Animale (CNREEA) a été créé en 2005, en vertu des articles R 214-122 à 129 du Code Rural. Il était initialement chargé de l'élaboration d'une charte d'éthique : « La charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale » adoptée le 22 juin 2009 conjointement par les ministères chargés de l'Agriculture et de la Recherche (Chapitre III § 2.2.2). La mission permanente de ce comité consiste à adresser à la CNEA toute recommandation en matière d'éthique de l'expérimentation animale. De composition pour l'essentiel identique à la CNEA il comprend, en outre, des personnalités qualifiées en philosophie, sociologie et sciences juridiques.

5) LA CONTROVERSE

5.1) EXISTE-T-IL UNE BASE RATIONNELLE AU JUGEMENT SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE ?

Il peut être avancé qu'un des problèmes qui se posent à la culture contemporaine est celui de l'équivalence qui tend de plus en plus à s'établir entre toutes les formes de croyance. Celles-ci ne sont pas jugées en fonction de leur contenu, des

raisons et des arguments qui parlent en leur faveur ou des chances qu'elles ont d'être vraies. Les critères d'adhésion sont plutôt des notions comme la sincérité et le degré de conviction de leurs adeptes, la satisfaction et le réconfort qu'elles apportent à ceux qui y adhèrent ou même simplement le nombre plus ou moins important de personnes qui y croient. La mise en cause de l'expérimentation animale, *per se*, par les opposants et leur argumentation relèvent en grande partie de ce phénomène. De ce fait se pose la question d'une rationalisation de la réflexion en ce domaine.

5.2) LA RÉPONSE DE J. HABERMAS

Une thèse centrale de Jürgen HABERMAS est que la discussion, informée et argumentée, d'une question conflictuelle débouche sur une solution consensuelle, universellement acceptable, seulement si la discussion est conduite sans contraintes entre tous les intéressés et si tous ont la volonté d'aboutir à un consensus. Cet auteur est favorable à la liberté et à la tolérance pluraliste, car il postule qu'elles débouchent sur l'unification raisonnable des points de vue²⁷.

Or, il constate que le débat bioéthique, pluraliste et pluridisciplinaire (songeons à l'euthanasie, au statut de l'embryon, au clonage, etc.) dément cette thèse et atteste une diversité philosophique et morale irréductible²⁸.

5.3) REJET EXPLIQUÉ PARTIELLEMENT PAR LES GRANDS DÉFIS NON RELEVÉS ET PAR CERTAINS ÉCHECS

Dans ce climat déjà défini, caractérisé par une augmentation sensible de la suspicion globale à l'égard de la Science, les arguments des associations dites « antivivisectionnistes » sont d'autant plus efficaces que la méthodologie commune utilisée en recherche biomédicale, fondée sur les modèles animaux, a connu quelques échecs regrettables et donne parfois l'impression de stagner, à propos de certaines affections, en l'absence apparente de progrès.

²⁶ www.ethique.ipbs.fr/ Commission Nationale de l'Expérimentation animale.

²⁷ HABERMAS Jürgen. *L'avenir de la nature humaine. Vers un eugénisme libéral ?* Gallimard. Essais Paris. 2002.

²⁸ HOTTOIS Gilbert. *La philosophie à l'épreuve de la bioéthique « Un monde meilleur pour tous »* Colloque européen 2006, Collège de France, Odile Jacob, Paris, 2008.

Cependant, les résultats négatifs, bien que non publiés, constituent toujours un progrès même si celui-ci n'est connu que de l'équipe concernée.

Parmi les échecs de la valeur prédictive de l'expérimentation animale il est courant de souligner le fait qu'en utilisant les méthodes actuelles de contrôle, l'aspirine n'aurait probablement jamais été autorisée et qu'à *contrario* le thalidomide et le di-éthylstilbestrol (Distilbène) n'auraient jamais dû être mis sur le marché, avec leurs indications initiales.

Plus en relation avec l'évolution de notre société trois grandes affections : les cancers, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer constituent pour les associations dites « antivivisectionnistes » les exemples d'échec de l'expérimentation animale qu'elles avancent le plus souvent²⁹. Témoin du caractère « occidental » de ces impatiences, il est à remarquer que le paludisme, une des causes majeures et non résolue de mortalité dans le monde, n'est jamais cité par ces associations. Or, cette maladie a atteint, en 2010, 225 millions de personnes, dans 106 pays, provoquant 781.000 décès³⁰.

En cancérologie il a été argumenté par les chercheurs du Mouse Model of Human Cancers Consortium (2010) et ceux de la National Cancer Breast Coalition (2008) que des molécules testées avec succès chez des souris porteuses de cancers humains greffés, se révélaient inefficaces en clinique, soulignant ainsi la très faible valeur prédictive du modèle murin en ce domaine [18]. Ces chercheurs invoquent, de même, l'inefficacité des modèles de la maladie de Parkinson jusque là développés, comme des rats lésés par manipulation génétique ou des primates traités par administration de neurotoxines³¹.

5.4) INCOHÉRENCE SOCIÉTALE

La fraction de la société qui rejette le recours à l'expérimentation animale réagit à partir d'un support philosophique plus ou moins affirmé, le plus souvent par compassion pour les animaux et par souci de préserver la vie et la biodiversité.

Cette position, dans ce qu'elle a d'extrême, présente une certaine incohérence liée à l'opposition déjà signalée (Chapitre I § 3.1) entre le profond désir partagé, par tous, de bénéficier du droit à la santé et le rejet de l'expérimentation animale, la principale source, jusqu'à nos jours, de progrès dans les disciplines biomédicales.

Au-delà de l'expérimentation animale une nouvelle preuve de l'incohérence sociétale vis-à-vis de la démarche scientifique est fournie par les résultats d'un récent sondage fait en France. Si 75 % des personnes consultées estiment que la Science et la Technologie devraient régler les problèmes de notre civilisation, seuls 50% font confiance aux informations fournies par les chercheurs, en particulier dans les domaines du nucléaire et dans celui des OGM à propos desquels seulement 1/3 des personnes interrogées accordent quelque crédit. La raison principale de cette défiance résiderait, pour le public, dans l'indépendance insuffisante des scientifiques qu'ils soient salariés du public ou du privé³².

Parallèlement cette même population réclame une résolution rapide des nouveaux problèmes de santé qui se posent, tout en exigeant que l'utilisation des moyens prophylactiques ou thérapeutiques, proposés par la recherche pour les résoudre, ne soient accompagnés d'aucun risque. De forts mouvements d'opinion fondés sur l'émotion et non sur la connaissance et la

²⁹ ANIMAL AID. *Victims of charity. A report on the cruel and scientifically invalid experiments funded by medical research charities*, www.animalaid.org.uk

³⁰ www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010

³¹ www.safermedicines.org

³² LE HIR Pierre. *Les français se fient à la science pas aux chercheurs*. Le Monde, 06 Juin 2011

réflexion conduisent les pouvoirs publics à des décisions pouvant manquer de rationalité, en particulier dans le domaine des vaccinations. Arrêté du 4 novembre 2009 relatif à la campagne de vaccination contre le virus de la grippe A (H1N1)³³.

5.5) ATTITUDES DES PARLEMENTAIRES

Reflète de l'ensemble de l'opinion publique, les parlementaires nationaux et européens, véritables arbitres de la controverse, ont fait jusqu'à présent preuve de sagesse et de modération dans leurs votes d'approbation des dispositifs réglementaires proposés par la puissance publique française ou européenne.

Une réflexion parlementaire, le rapport « Sur l'expérimentation animale en Europe.

Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ? » de MM. Michel LEJEUNE et Jean-Louis TOURAINE, témoigne de la volonté de nos élus de prendre en compte et d'approfondir cette question³⁴.

Cependant soumis à la pression organisée des associations dites « antivivisectionnistes » ou mus par des préoccupations électoralistes, certains parlementaires n'hésitent pas à présenter, exceptionnellement, des propositions de loi qui échappent au réalisme le plus élémentaire^{35 36}.

³³ www.academie-medecine.fr/mission_de_conseil_de_l_academie.cfm

³⁴ LEJEUNE Michel, TOURAINE Jean-Louis. Rapport « *Sur l'expérimentation animale en Europe.* » « *Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ?* » Office Parlementaire D'évaluation Des Choix Scientifiques Et Technologiques. Décembre 2009. n°2145 (Assemblée nationale) et 155 (Sénat)

³⁵ www.academie-veterinaire-defrance.org/avis-rapports.html

³⁶ FLORY Jean-Claude. Proposition de loi relative « *Au recours à la vivisection et à l'utilisation des animaux domestiques en laboratoires* » déposée le 15 février 2007 par M. le Député J-C. FLORY.

CHAPITRE 2

MODÈLES ANIMAUX ET MÉTHODES SUBSTITUTIVES

1) LA RECHERCHE BIOMÉDICALE : UNE NÉCESSITÉ SOCIÉTALE

1.1) COMPLEXITÉ DES ORGANISMES

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent le relatif déséquilibre entre les nécessaires progrès des disciplines biomédicales et les attentes de la société en matière de maîtrise de la santé constituent une des causes favorisant la controverse sur l'expérimentation animale. Or, chacun sait que les progrès de la médecine sont intimement liés à ceux des sciences fondamentales et de la technologie. Les premières clés de la médecine moderne ont été, la conception du principe de l'équilibre du milieu intérieur par Claude BERNARD, la réfutation de la théorie de la génération spontanée par Louis PASTEUR (1822-1895), ou encore la théorie du stress développée par Hans SELYE (1907-1982). La physiologie et la microbiologie expérimentales ouvraient les portes aux progrès médicaux du XX^e siècle.

Dans les vingt dernières années les progrès de la biologie moléculaire ont été spectaculaires. Parmi ceux-ci la connaissance du génome et d'un grand nombre de ses mutations contribuent largement à l'étude mécanistique des maladies. Les nouvelles disciplines en biochimie et physiologie de la cellule, les « omiques » nous révèlent une organisation d'un haut degré de complexité dont la maîtrise totale des interrelations moléculaires demeure du domaine du futur. Après qu'aient été disséqués les composants moléculaires de la Vie se pose la grande question de savoir comment remettre

ces éléments en cohérence afin de comprendre la logique du vivant à tous ses niveaux, de la molécule à l'organisme entier. Face aux nombreuses incertitudes l'étude et la simulation des mécanismes biologiques supposent l'utilisation de modèles d'intégration tels que la cellule cultivée *in vitro*, l'organe isolé *ex vivo* ou l'organisme dans son entier, expérimentations dites *in vivo*.

C'est pourquoi, chercher à comprendre un mécanisme physiologique, par exemple, le fonctionnement de la mémoire, ne peut se faire

sur des cellules isolées, même si des études *in vitro*, associées aux études *in vivo* peuvent aider la progression des connaissances en ce domaine. Les fonctions nerveuses supérieures sont, par excellence, une *terra incognita* dont la découverte ne peut se passer de l'objet qu'elle cherche à connaître.

Dans le même ordre d'idée, l'infection d'un organisme de mammifère par un agent infectieux, même très simple, la grippe par exemple, déclenche une cascade de réactions dans l'organisme infecté dont nous n'avons, pour l'instant, qu'une très vague idée mais que l'on sait complexe et qu'on ne peut pas reproduire *in vitro* au seul échelon cellulaire.

Les expériences de génétique qui concernent l'organisme tout entier, ou pire encore des populations, ne peuvent pas, elles aussi, être faites *in vitro* puisqu'on ne sait ni simuler la méiose ni la recombinaison génétique.

Comment comprendre, par exemple, l'étiologie des maladies auto-immunes, du diabète ou tout simplement la plus ou moins grande sensibilité des animaux (et de l'homme) aux maladies infectieuses qui mettent en jeu plusieurs gènes agissant simultanément mais à des niveaux très différents. ou comment comprendre la globalité du mécanisme de rejet des greffes en expérimentant seulement *in vitro* ?

La douleur constitue un autre problème commun à l'homme et aux animaux supérieurs. Est-il inutile, pour éviter des études impliquant des animaux de laboratoire, de ne pas essayer d'en dévoiler les mécanismes physiologiques dont la connaissance ne progresse qu'avec une lenteur désespérante, en dépit des progrès de l'imagerie médicale ?

Enfin, l'évaluation toxicologique de produits chimiques, tels que ceux désignés par le programme européen REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances), ne peut se réaliser

complètement à certaines de ses étapes sans prendre aussi, comme réactif, la totalité des cellules d'un organisme et leurs interactions. Les seuls résultats d'un ou plusieurs modèles *in vitro*, ne pourraient garantir la réaction de l'ensemble de l'organisme, ignorée à l'évidence par ce type de modèle. C'est pourquoi une démarche de précaution élémentaire justifie de recourir à des études à l'échelle d'un organisme entier (Chapitre II, § 3.2, 3.6, 4).

1.2) LIMITES ÉTHIQUES ET SCIENTIFIQUES À L'UTILISATION DE L'HOMME EN BIOLOGIE ET MÉDECINES EXPÉRIMENTALES

Les limites à l'expérimentation chez l'homme relèvent, en premier lieu, d'appréciations intuitives généralement partagées. Elles obéissent à quatre principes moraux reconnus par la bioéthique : le respect de l'autonomie, la non-malfaisance, la bienfaisance et la justice³⁷. Les inconnues qui président à l'approfondissement des connaissances fondamentales ou aux essais en pharmacologie ou en sécurité du médicament impliquent de rigoureuses précautions rappelées dans la Déclaration d'Helsinki (2000) : « 11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal »³⁸.

Ces indispensables précautions, validées par les comités d'éthique hospitaliers, encadrent étroitement les essais réalisés chez l'homme. Elles sont fondées sur la vérification de la pertinence scientifique et éthique de chaque protocole expérimental.

1.3) DOUBLE PARENTÉ AVEC LES ANIMAUX Au-delà de l'évidence immédiate de la parenté

³⁷) BEAUCHAMP Tom L., HILDRESS James F. « Les principes de l'éthique biomédicale » Editions Les Belles Lettres, 2008

³⁸) www.Genethique.org/carrefour_infos/textes_officiels.

liant l'homme aux mammifères, de leur appartenance au même règne, se sont forgées, au cours du XIX^e siècle, les bases scientifiques de ce concept jusqu'alors intuitif. Il s'agit de la parenté de construction avec la mise en évidence d'un principe de structure commun à tous les animaux : la structure cellulaire associée à une seconde parenté, la filiation « buissonnante » établie dans les développements de la théorie de l'Evolution de Charles DARWIN (1809-1882) [22]. Les fondements zoologiques de la parenté de filiation ont été renforcés depuis une cinquantaine d'années par les spectaculaires progrès des connaissances en génétique. Cette double parenté justifie, si nécessaire, les termes de la Déclaration d'Helsinki. Elle pose le principe du recours raisonné à l'expérimentation animale.

1.4) CONSCIENCE DES LIMITES DES MODÈLES ANIMAUX

Cette double parenté garantit-elle les possibilités d'extrapolation à l'homme des observations réalisées sur les animaux ? Les associations dites « antivivisectionnistes » répondent clairement à cette question. Elles nient, dans leur ensemble, toute validité aux modèles animaux. Cette objection, en fait un prétexte, laisse supposer que s'il y avait un modèle animal de l'homme qui soit fiable, l'expérimentation animale serait alors acceptable pour ces associations. L'extrapolation à l'homme ou la mise en évidence d'un mécanisme physiologique peut quelquefois "résulter du choix d'un bon modèle" ainsi que l'avait dit Claude BERNARD, mais dans la majorité des cas, le "bon modèle" ne se trouve pas immédiatement à la disposition du chercheur. Cette absence de modèle absolu constitue, en réalité, une grande difficulté qui ne peut être contournée que par des démarches comportant toujours un degré d'incertitude (Chapitre I § 2.1).

Rappelons que la validité d'un modèle est fondée sur la similitude, chez le modèle et chez

l'homme, des mécanismes impliqués dans le phénomène étudié, depuis la cause jusqu'à l'expression des effets. Qu'il s'agisse de mécanismes étudiés au niveau cellulaire ou moléculaire dans les modèles *in vitro* ou au niveau de l'organisme entier dans les modèles animaux, *in vivo*.

Aussi, la proximité phylogénétique de l'espèce utilisée constitue-t-elle, *a priori*, un critère de choix logique. Si le rôle des primates se révèle quelquefois irremplaçable (maladies du système nerveux, infectiologie, immunologie), certaines particularités génétiques ou physiologiques propres à telle ou telle espèce font qu'il n'existe pas de modèle idéal et que des modèles aussi éloignés de l'homme que la drosophile ou l'embryon de poulet ont été néanmoins à la source de découvertes parmi les plus importantes (Chapitre I § 2.1).

La sélection de l'espèce ou des espèces, devant servir de modèle, ne peut se faire qu'à partir des données antérieures et par un processus d'essais/erreurs successifs. Il en résulte une grande prudence de la part des chercheurs conscients de la limite de leurs modèles, d'autant que dans leur choix interviennent, de façon complémentaire, aussi bien des considérations économiques que le souci de préservation de la biodiversité ou tout simplement des contraintes de praticité (de poids, de taille, de disponibilité....). Ceci conduit, dans des domaines critiques comme la toxicologie et la sécurité des produits de santé à élargir la mise en jeu d'épreuves d'évaluation chez plusieurs espèces. Le nombre de trois dont une « espèce autre qu'appartenant à l'ordre des rongeurs » a été ainsi retenu par la réglementation.

Autre critère de choix du modèle, l'homogénéité génétique constitue pour le chercheur une interrogation permanente. Une bonne homogénéité génétique lui assure une meilleure reproductibilité de ses résultats. A l'inverse elle

peut conduire à ignorer des effets qui n'apparaissent que chez une certaine partie des populations hétérogènes, ce qui est le cas de l'espèce humaine objet final de sa recherche.

En effet, en dehors de l'influence bien connue de l'âge ou du sexe, de nombreux accidents médicamenteux ont trouvé leur explication dans la variabilité génétique de l'espèce humaine, conduisant à la discipline baptisée « pharmacogénétique ». Les éléments clés de l'efficacité des médicaments, leurs cibles, les transporteurs, les enzymes, (activation des prodrogues ou inactivation métabolique) peuvent présenter une variabilité conduisant à de grandes différences d'effets³⁹. Ainsi même l'homme ne peut être un modèle parfait pour tous les autres humains.

S'il est aujourd'hui assez bien admis que peu de modèles animaux reproduisent la maladie de l'homme avec une grande fidélité et sous tous ses aspects, il est également bien établi qu'un modèle animal, même peu fidèle, peut malgré tout être d'un grand intérêt lorsqu'il est utilisé à bon escient. Les exemples susceptibles d'illustrer cette déclaration sont nombreux mais nous n'en avons choisi qu'un seul qui est, à notre avis, suffisamment péremptoire pour emporter la conviction : il s'agit de la modélisation de la maladie dite de Duchenne de Boulogne, une dystrophie musculaire très sévère qui affecte essentiellement les jeunes garçons vers l'âge de 2 ans et conduit à la mort en général avant l'âge de 20 ans. Il existe deux modèles animaux de cette maladie : le chien de race "Golden Retriever" (Chapitre II § 2.2.1) et la souris porteuse de la mutation mdx. La souris n'est pas cliniquement affectée et vit à peu près normalement jusqu'à un âge avancé. Le chien, au contraire, exprime une symptomatologie assez superposable à celle de l'homme et cela a suffi pour que cette espèce soit déclarée "bon modèle" et la souris "mauvais modèle".

En fait, cette conclusion est erronée et dangereuse⁴⁰. Elle mérite par conséquent d'être nuancée. La première raison est que la comparaison homme-chien-souris, poussée à son terme, permettra de savoir un jour pourquoi la symptomatologie est si différente pour des maladies ayant néanmoins la même origine génétique. La compréhension de cette différence, elle-même d'origine génétique, éclairera la pathogénie de la maladie de l'homme d'un nouveau jour et conduira probablement à de nouvelles perspectives de traitement. Une autre raison, également importante, est que la souris est la seule espèce dans laquelle on puisse, facilement effectuer des transplantations cellulaires sans risque de rejet, une approche thérapeutique très en pointe à l'heure actuelle. Enfin, et pour aussi imparfaite que soit la similitude du modèle, l'utilisation de souris constitue une approche parallèle au modèle « Golden Retriever », tout aussi fructueuse, plus fondamentale mais moins onéreuse et plus éthique par l'absence d'induction de signes pathologiques chez la souris.

2) UTILISATION DES MODÈLES ANIMAUX

2.1) MODÈLES ANIMAUX EN RECHERCHE FONDAMENTALE

William HARVEY (1578-1657), pionnier de l'étude de la circulation sanguine écrivait déjà en 1628 : "*Il faudra [...] confirmer ce qui est exact, réformer ce qui est faux, chercher la vérité à l'aide de dissections anatomiques, d'expériences nombreuses et d'observations attentives soigneusement faites*". Il posait ainsi le principe de l'expérimentation en physiologie dépassant la simple observation souvent limitée à une coïncidence fortuite. Ce principe, repris et remarquablement illustré par les physiologistes François MAGENDIE, Claude BERNARD ou Hans SELYE, l'a été aussi dans toutes les disciplines fondamentales que ce soit en génétique, microbiologie, immunologie.

³⁹ BOUREL Michel et ARDAILLOU Raymond. *Pharmacogénétique et Pharmacogénomique*. Rapport adopté par l'Académie Nationale de Médecine le 31 janvier 2006. *Bul. Acad. Natle Méd.* (2006) 190, n°1, 9-24.

⁴⁰ GUENET Jean-Louis. *Animal models of human genetic diseases: do they need to be faithful to be useful?* *Mol. Genet. Genomics*,(2011) 286:1-20.

2.1.1) Un exemple de démarche expérimentale : la physiologie des glandes endocrines

Si la relation récepteurs membranaires – hormones et son contrôle médicamenteux peut être étudiée actuellement *in vitro*, la découverte des différents systèmes hormonaux s'est faite par expérimentation *in vivo*.

Les observations cliniques avaient conduit les médecins à formuler des hypothèses sur le rôle de certaines glandes. Chez divers modèles animaux, leur ablation, puis la compensation des effets de ces ablations par greffe ou par circulation croisée avec un animal entier a mis en évidence le rôle physiologique des glandes endocrines. Plus tard, l'injection d'extraits glandulaires puis des différentes hormones identifiées et purifiées, a permis de décrire chez les animaux des systèmes hormonaux qui confirmèrent les hypothèses des médecins. Ces systèmes constituent le fondement de la thérapeutique des troubles hormonaux mais aussi de certains cancers hormono-dépendants chez l'homme et les animaux. Le chien et le porc contribuèrent notablement à ces travaux. De manière similaire pourrait être décrite la démarche méthodologique visant la mise en évidence du fonctionnement de tous les systèmes physiologiques : systèmes nerveux central et périphérique, digestif, musculo-squelettique, cardio-vasculaire avec pour chaque système la description des particularités humaines par l'association des observations cliniques aux méthodes de mesures non invasives, lesquelles sont appliquées maintenant chez l'animal (Chapitre II § 2.3.1).

2.1.2) Témoignages de chercheurs sur la démarche expérimentale

François JACOB, Professeur au Collège de France (chaire de génétique cellulaire – 1964-1991) Prix Nobel de physiologie ou médecine (1965) membre de l'Académie des Sciences (1977) et de l'Académie Française (1996) :

"Pour s'attaquer à un problème important, pour

avoir une chance raisonnable de lui trouver une solution, le biologiste doit s'adresser à un matériel convenable. Un matériel qui permette de réaliser certains types d'expériences exigés par l'étude projetée. Au début du siècle, quand Morgan a voulu analyser l'hérédité, il a utilisé la mouche drosophile qui lui a permis de résoudre la question de la transmission des caractères. Au milieu du siècle, il s'agissait de préciser la nature chimique de l'hérédité, d'analyser les fonctions élémentaires de la cellule. Pour cela les biologistes moléculaires ont dû s'adresser aux bactéries qui seules se prêtaient à de telles études. Plus tard, quand le génie génétique livra accès au matériel génétique de n'importe quel organisme, la drosophile connut un regain de faveur. Elle offrit la possibilité d'étudier, pour la première fois, les bases génétiques du développement de l'embryon et des grandes fonctions de l'organisme. Après quoi, l'impensable découverte du maintien des mêmes structures régulatrices tout au long de l'évolution a permis d'accéder à l'étude des mammifères, en l'occurrence de la souris. [...] Ce petit animal (la souris) se prêtait à l'étude de l'immunité, mais les immunologistes utilisaient le lapin. On pouvait l'infecter avec certaines bactéries ou des virus pathogènes, mais c'était le cobaye qu'étudiaient surtout les bactériologistes. Enfin, c'était l'animal qui se prêtait le mieux à l'étude de certains cancers et des transplantations " 2000⁴¹.

Nicole LE DOUARIN, Professeur au Collège de France (1988-2000), Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie des Sciences (2001-2005) :

"Quoiqu'il en soit, d'Aristote à Malpighi ou Gaspar Friedrich Wolf, nous retrouvons, indémodable, l'embryon de poulet. [...] L'adoption de l'embryon de poulet comme matériel expérimental repose sur plusieurs bonnes raisons. D'abord, il reste aisément accessible pendant toute la période du

⁴¹JACOB François. *La Souris, la Mouche et l'Homme*. Odile Jacob, Paris, 2000

développement (ce qui n'est pas le cas pour les espèces vivipares). Ensuite, les oiseaux sont des vertébrés homéothermes, comme les mammifères : or le but ultime de la recherche biologique est bien de comprendre comment fonctionne l'homme pour mieux protéger sa santé, son bien-être et augmenter sa longévité. Les oiseaux ont encore en commun avec les mammifères d'être des vertébrés amniotes : leurs embryons sont enfermés, pour leur protection, dans une poche remplie de liquide, l'amnios.

L'embryon d'oiseau a été, dans l'époque moderne, à l'origine de plusieurs découvertes d'une grande portée. J'en évoquerai une qui me paraît avoir notoirement résulté des avantages présentés par ce modèle expérimental. Elle a trait à l'immunologie et a permis de révéler, grâce à une étrange particularité anatomique des oiseaux, l'origine précise de deux grands types de cellules immunitaires qui assurent l'intégrité de l'organisme". Il s'agit de la reconnaissance de la répartition des lymphocytes en deux populations distinctes, dont les rôles dans la réponse immunitaire sont différents. Cette étape est remarquable car elle a marqué le début de la compréhension des mécanismes cellulaires qui sous-tendent la réponse immunitaire aux infections. Elle a permis de mettre en évidence les interactions cellulaires qui conditionnent la production d'anticorps et la réponse aux infections virales. Ainsi le délicat problème physiologique de l'existence de deux populations distinctes de lymphocytes qui se différencient dans des environnements cellulaires différents a-t-il été résolu un peu par hasard mais surtout grâce à la particularité anatomiques d'un modèle expérimental » 2000⁴².

Michel JOUVET neurobiologiste, Professeur émérite à l'Université Claude BERNARD (Lyon) Membre de l'Académie des Sciences (1977), Médaille d'or du CNRS (1989) :

« Mais c'est grâce au chat que le rêve fit son entrée en neurophysiologie. L'étude polygraphique du cycle éveil-sommeil par des électrodes chroniquement implantées au niveau des principales structures cérébrales et de différents groupes musculaires permit en effet de déceler, par hasard, à l'intérieur du sommeil, deux véritables états différents : l'un, de sommeil à ondes lentes, qui s'accompagne d'ondes corticales lentes et de grande amplitude et de la conservation du tonus musculaire; l'autre de sommeil profond caractérisé paradoxalement par une activité électrique cérébrale similaire à l'éveil, par des mouvements oculaires rapides et par une disparition totale du tonus musculaire. Ces périodes, que j'ai baptisées "sommeil paradoxal" en 1959, ont une durée moyenne de 6 minutes et surviennent toutes les 25 minutes au cours du sommeil. (Chez l'homme, la périodicité du sommeil paradoxal est de 90 minutes).

Très rapidement, on s'aperçut que le critère d'atonie musculaire existait également chez l'homme et que le rêve chez l'homme et le sommeil paradoxal chez le chat avaient le même substratum neurobiologique (au moins sur le plan physiologique). Il n'était donc plus question d'en faire un stade de sommeil léger. Le rêve devenait le troisième état du cerveau, aussi différent du sommeil que le sommeil l'est de l'éveil » 1992⁴³.

2.2) MODÈLES ANIMAUX EN RECHERCHE APPLIQUÉE

2.2.1) Médecine

Clé de la compréhension des maladies et de leurs futures thérapeutiques, la modélisation de leurs causes ou de leurs mécanismes intimes implique des expérimentations impossibles à conduire chez l'homme. Dans le cas de maladies infectieuses, l'approche pastorienne avec des modèles animaux demeure d'actualité. En pathologie organique il est classique d'induire

⁴² LE DOUARIN Nicole. *Des chimères, des clones, des gènes*. Odile Jacob, Paris, 2000

⁴³ JOUVET Michel. *Le sommeil et le rêve*. Odile Jacob Paris, 1992

des troubles métaboliques par des régimes appropriés ou par intervention directe sur des organes, comme dans le cas des affections cardiaques. Plus fructueux et plus proches de la réalité clinique les modèles à pathologie spontanée et les modèles transgéniques sont actuellement de plus en plus utilisés.

L'observation rigoureuse d'animaux de laboratoire ou l'exploitation de données vétérinaires ont permis d'identifier chez les animaux des troubles spontanés voisins de maladies observées chez l'homme, voire identiques. Ils constituent, de ce fait, des modèles d'étude des causes et des traitements possibles de ces maladies. Ces modèles sont utiles pour comprendre les mécanismes pathogéniques et pour évaluer et proposer des thérapeutiques, toutes informations utilisables ensuite en pathologie humaine. Par exemple, au sein de la race de chiens « Golden Retriever », un certain nombre de sujets sont atteints d'une myodystrophie présentant une grande similitude avec la myopathie de Duchenne (association de troubles musculaires, respiratoires et cardiaques). L'étude approfondie de la maladie chez le chien montre que son origine est identique. Il s'agit d'une mutation, équivalente à celle observée chez l'homme et la souris (Chapitre II § 1.4). Cette identité a déjà permis de progresser significativement, en particulier dans le domaine de la thérapie génique et du recours aux cellules souches, en expérimentant sur des chiens porteurs de la mutation. Il en est de même avec certaines formes d'Amalrose Congénitale de Leber, maladie affectant à la fois l'enfant et le chien. La recherche thérapeutique a permis de mettre au point une thérapie génique, développée et validée chez le chien, qui s'applique aux enfants dès leur naissance et leur permet de recouvrer la vue⁴⁴.

Ces deux exemples soulignent tout l'intérêt de l'apport des travaux de la médecine vétérinaire

et de la recherche clinique chez l'animal. Ils illustrent le fait qu'il n'existe qu'une seule médecine (« *one health, one medicine* »). A ce titre, les bénéfices de l'expérimentation animale sont quotidiennement partagés entre l'homme et les animaux qui l'entourent.

Fondement de la médecine, la biologie dans ses grands principes physiologiques, est bien entendue commune aux humains et aux animaux. Le domaine de la procréation médicalement assistée en constitue une illustration heureuse. Depuis les années 1950, les techniques de l'insémination artificielle, de la fécondation *in vitro* (Pr C. Thibault, INRA) ou du transfert d'embryons, ont été progressivement mises en jeu dans le cadre de l'élevage des animaux domestiques. Cette longue expérience de l'intervention de l'homme dans les mécanismes naturels de la reproduction animale a notablement contribué à l'élaboration des techniques fondamentales de la procréation médicalement assistée, aujourd'hui source de bonheur de dizaines de milliers de couples de par le monde.

Prolongeant les modèles de pathologie spontanée, les modèles transgéniques obtenus par génie génétique ont l'avantage, grâce à la connaissance du génome des différentes espèces et à celle du déterminisme précis de quelques maladies génétiques humaines, de pouvoir reproduire ces maladies chez certaines espèces de laboratoire (techniques dites knock out et knock in) et de permettre d'en analyser les mécanismes intimes, moléculaires, tissulaires et organiques. Sans garantir une similitude absolue entre les réactions de l'animal transgénique et celles de l'organisme humain, ces approches autorisent l'évaluation précise, au niveau de la réaction génique, des effets de facteurs d'agression ou de modulation. Ces mécanismes intimes connus, la conception de thérapeutiques géniques ou chimiques peut être envisagée. Par ailleurs, c'est grâce aux techniques de génie

⁴⁴ JACOBSON S.G. et al. *Gene therapy for Leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety & efficacy in 15 children & adults followed up to 3 years.* Arch. Ophthalmol. (2012) 130(1):9-24,

génétique que sont « humanisés » les anticorps monoclonaux de souris utilisés dans le traitement de certains cancers.

L'élevage d'animaux porteurs de lésions héréditaires, spontanées ou induites par génie génétique, pose un évident problème d'éthique, puisqu'on est amené à entretenir des lignées d'animaux malades. Sa résolution se trouve, non seulement dans l'application systématique du principe des 3R, mais surtout dans le comité d'éthique chargé de l'évaluation, la plus honnête possible quoique subjective, du rapport comparant le bénéfice pour l'homme aux préjudices imposés aux animaux considérés (Chapitre III § 2.2).

2.2.2) Chirurgie

En ce domaine les modèles animaux participent aux études de faisabilité des nouvelles techniques (ex. chirurgie de l'embryon) mais surtout interviennent dans l'approche de la tolérance des éléments réparateurs introduits dans l'organisme que ce soient des greffes d'éléments biologiques ou de prothèses, réalisées en biomatériaux, du type cœur artificiel, implants oculaires ou prothèses de hanche.

2.2.3) Toxicologie et Sécurité des produits de santé, Pharmacologie

En toxicologie et sécurité des produits de santé les modèles sont constitués par des animaux parfaitement sains, non consanguins, afin d'assurer une large détection des risques possibles. Ils sont soumis à des doses significatives de l'activité des molécules à étudier selon des protocoles réglementés, fixant les espèces utilisées, les voies et les durées d'administration. Les effets pathologiques recherchés font eux-mêmes l'objet de dispositions réglementaires. Ces dispositions sont soumises à de constantes révisions ayant pour objet de limiter l'usage des modèles animaux et d'y substituer éventuellement, quand faire se peut, des techniques *in vitro*. Parallèlement à la toxicologie, la pharmacologie,

utilise largement les modèles animaux sains comme substituts de l'homme pour le développement de nouvelles molécules thérapeutiques.

Dérivés des modèles sains, des modèles spécialisés correspondant à des troubles pathologiques précis sont artificiellement obtenus par intervention chirurgicale ou chimique. Il en est ainsi des porcs porteurs de ligatures des artères coronaires utilisés comme modèles de pathologie cardiaque, des rongeurs ou des primates dont certaines structures nerveuses ont été lésées chirurgicalement ou par voie chimique afin de disposer de modèles homologues aux maladies chroniques du système nerveux central humain. Peu fructueux sur le plan physiopathologique ces modèles sont essentiellement utilisés pour l'évaluation initiale des substances thérapeutiques.

2.3) LIMITES AUX CONDITIONS D'UTILISATION

La prise en compte de considérations éthiques déjà rapportées (Chapitre I § 2.3 et 2.5) et des soucis d'efficacité conduisent les expérimentateurs à limiter spontanément le nombre d'animaux utilisés et les contraintes qu'ils leur imposent.

2.3.1) Limitation du nombre d'animaux utilisés

Les progrès méthodologiques, souci permanent du chercheur, non seulement ouvrent de nouvelles perspectives de recherche mais permettent aussi de réduire sensiblement le nombre des animaux utilisés.

Ainsi, les méthodes classiques de l'histologie et de l'anatomie pathologique, mises en œuvre pour suivre l'évolution d'un phénomène ou le métabolisme d'une substance, nécessitaient antérieurement l'euthanasie de plusieurs groupes d'animaux représentatifs, chacun, de tranches de temps successives, réparties également au long de l'évolution du phénomène. L'imagerie médicale, maintenant bien adaptée aux petits animaux permet de n'utiliser qu'un même lot d'animaux du début à la fin de l'expérience. De plus elle n'inflige plus

à ces derniers que des contraintes limitées. En effet, non invasives elles sont pratiquées sous contention ou sédation. Par imagerie adaptée, on entend les techniques dites de micro-PET (Tomographie par Emission de Positons), de « micro computed tomography » (scanner), ou encore l'emploi de la bioluminescence (Tomographie par cohérence optique) et de l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) et de l'IRMf (Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), modifiées pour correspondre aux dimensions des petits animaux. Le développement de ces techniques permet de faire converger l'intérêt des animaux avec celui du chercheur (gain de temps, économies et fiabilité des résultats). La possibilité de suivre l'évolution d'un phénomène chez un même sujet et donc de conserver, tout au long de cette évolution, le même lot d'individus permet l'obtention de résultats statistiques plus fiables et plus puissants.

Sous un autre angle, plus en amont, une approche sélective de l'orientation des études toxicologiques telle que celle que propose d'adopter l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire), approche dite du seuil de préoccupation toxicologique (TTC – Threshold of Toxicological Concern), correspond tout à la fois à une nécessité et à une volonté d'économiser non seulement les moyens financiers et le potentiel humain mais encore les animaux⁴⁵.

2.3.2) Limitation des contraintes imposées aux animaux

Objet du troisième R de Russel et Burch (Refinement) la limitation des contraintes imposées aux animaux, leur bien-être, constitue une préoccupation permanente tout à la fois éthique et pratique. Elle correspond à la recherche de la qualité des résultats, à leur fiabilité et par voie de conséquence à la réduction des contraintes et du nombre d'animaux utilisés.

Fondamentale, l'amélioration constante de la

qualité de l'environnement des animaux, clé de leur santé et de leur homogénéité, a débuté à la fin des années 1950 en Amérique du Nord et à la fin des années 1960 en Europe avec la création d'associations professionnelles spécialisées et l'édition de guides pratiques comme le « Guide for the care and use of laboratory animals » de l'Institute of Animal Resources et l'« UFAW handbook on the care and management of laboratory animals » régulièrement réédités, depuis 1947 pour le premier. Ces préoccupations ont été reprises par la réglementation notamment dans l'annexe à la Directive européenne 86/609 révisée de 1996 à 2006. Au-delà des règles de bien-être, un effort particulier a été entrepris par l'ensemble de la communauté pour veiller à enrichir l'environnement des animaux afin d'optimiser l'expression de leurs comportements spécifiques⁴⁶.

Parallèlement l'amélioration constante des techniques expérimentales : biomarqueurs de plus en plus sensibles, méthodes d'exploration externes indolores comme la télémétrie, anesthésiques locaux et généraux plus sûrs et plus efficaces, permettent de réduire les agressions et les contraintes imposées aux animaux à défaut de leur remplacement. Ces techniques contribuent aussi à l'amélioration de la qualité des résultats expérimentaux.

2.4) ASPECTS ÉCONOMIQUES ET PRATIQUES

Une objection souvent formulée à l'encontre de l'expérimentation animale, par certaines associations de protection animale, est qu'il s'agirait de pratiques techniquement dépassées destinées à assurer des revenus financiers considérables aux laboratoires concernés.

Cette critique cumule un certain nombre de confusions ou d'erreurs, et elle ne pourrait être éventuellement avancée qu'à l'encontre de l'industrie du médicament, alors que l'expérimentation animale concerne tous les domaines de la recherche biomédicale et de la biologie. Bien évidemment la plus grosse erreur

⁴⁵ www.efsa.europa.eu/fr/calls-htrn

⁴⁶ BAUMANS V. *Science based assessment of animal welfare: laboratory animal*. Rev. Sc. Tech. Off. Int. Epiz. (2005) 24(2), 503-514

d'évaluation est de penser que l'expérimentation animale est une démarche de moindre coût génératrice de bénéfices financiers. En réalité, acheter des animaux de laboratoire dont la sélection et l'élevage ont mis en œuvre des moyens intellectuels et matériels de haut niveau, les entretenir dans des conditions de logement, d'alimentation et de soins de qualité, répondant au double objectif de satisfaire aux obligations réglementaires et de prévenir tout incident au fil de l'expérience, correspond à un investissement considérable. Celui-ci est sans comparaison possible avec l'équipement de quelques locaux consacrés à des cultures cellulaires ou au fonctionnement des équipements informatiques nécessaires aux méthodes *in silico*. De plus, certaines études de toxicité (généralement imposées réglementairement) nécessitent des lots d'animaux de taille très importante et des temps d'étude pouvant atteindre plusieurs années.

Aux coûts financiers s'ajoutent les difficultés de toutes sortes, y compris les interrogations morales auxquelles sont confrontés les expérimentateurs et les risques physiques (blessures, éventuellement contaminations) qu'ils prennent lors de la manipulation des animaux. On peut supposer que si malgré cela les laboratoires, quelle que soit leur finalité, ont recours à l'expérimentation animale, c'est qu'en dépit de tous les inconvénients cités, il s'agit de la seule démarche actuellement utilisable pour répondre scientifiquement à la plupart des nombreuses questions qui leur sont posées ou qu'ils se posent.

3) DES MÉTHODES SUBSTITUTIVES

3.1) PRÉALABLE : MÉTHODES SUBSTITUTIVES ET MÉTHODES ALTERNATIVES

Les deux qualificatifs attribués à différentes méthodes : alternatives ou substitutives sont souvent associés et généralement confondus par les non spécialistes et par le grand public.

L'attitude alternative découle directement de la règle des 3 R, de W.RUSSEL et R.BURCH (1959), qui vise à améliorer globalement la condition des animaux de laboratoires. Les trois principes proposés par ces auteurs constituent des principes alternatifs, une remise en cause des habitudes antérieures. Il s'agit de la réduction du nombre d'animaux utilisés (*Reduction*), de leur remplacement (*Replacement*) et de la mise en jeu de techniques les moins contraignantes possibles pour l'animal (*Refinement*). Le qualificatif de substitutives est donc limité aux méthodes de remplacement et celui d'alternatives à l'ensemble des trois^{47 48}.

La confusion entre méthodes alternatives et substitutives entraîne souvent un biais dialectique. Celui de confondre, ou de feindre de confondre, les résultats significatifs obtenus dans l'amélioration de la condition des animaux de laboratoire par les approches alternatives et les perspectives offertes par le nombre limité de méthodes mises au point dans le domaine de la substitution.

A ce propos, il doit être rappelé que la base de données PubMed enregistrait une augmentation spectaculaire des publications en recherche biomédicale (10.267 références en 2002, 22.343 en 2004, et 43.770 en 2006) alors que le nombre d'animaux utilisés restait relativement stable (11,6 millions en 1996 pour l'Europe à 15 membres et 12,1 millions en 2005, pour l'Europe à 25 membres, 12 millions en 2010 pour l'Europe à 27). Cette constatation résulte directement de l'amélioration des protocoles expérimentaux et d'une meilleure utilisation des modèles, mais pour partie seulement⁴⁹.

La réduction relative de l'utilisation des animaux de laboratoire (rapport nombre d'animaux sur nombre de publications) est essentiellement due au développement de la biologie moléculaire et à l'orientation des recherches vers la physiologie et la pathologie cellulaires, disciplines fondées sur des techniques *in vitro*.

⁴⁷ www.frame.org.uk/alternat.htm

⁴⁸ Smyth D. *Alternatives to Animal Experiments*. Scholar Press London 1978

⁴⁹ www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/etec.europa.eu/chemicals/labanimals

Cependant, il faut garder à l'esprit que ces méthodes, hormis le cas des lignées cellulaires (immortelles du fait de leur origine ou immortalisées), impliquent que la plupart des cellules (à l'exception des cultures de cellules humaines) et des organes utilisés soient prélevés chez un animal ayant subi une biopsie ou ayant été euthanasié à des fins de prélèvement (explants primaires).

3.2) RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE : L'ECVAM (« EUROPEAN CENTRE FOR THE VALIDATION OF ALTERNATIVE METHODS »)

La fiabilité des méthodes substitutives destinées à remplacer les modèles animaux, quelles soient dites *in vitro* (cultures de cellules ou de tissus) ou *ex vivo* (après prélèvement sur un animal) ou encore *in silico* (simulations informatiques), est cruciale dans les disciplines dont les résultats engagent directement la responsabilité morale et juridique des expérimentateurs ainsi que celle du législateur. Au-delà de cette double responsabilité on peut s'interroger sur celle de l'organisme de validation des méthodes substitutives (l'ECVAM pour l'Europe) et de ses comités d'experts qui inspirent directement le législateur. Dans les disciplines fondamentales, si la modélisation substitutive présente un intérêt théorique et pratique considérable ses échecs n'entraînent ni la responsabilité juridique des expérimentateurs ni celle du législateur. Les expérimentateurs risquent tout au plus le désaveu de leurs pairs et, exceptionnellement, le jugement de l'histoire de leur discipline.

Sont donc essentiellement concernées par les garanties de fiabilité des méthodes substitutives la pharmacologie, la toxicologie et la sécurité des produits de santé qui mettent en jeu des tests de vérification, la plupart du temps réglementés. Ces tests utilisent de grandes quantités d'animaux, souvent dans des conditions de contrainte relativement sévères.

La substitution de ce type de tests fait l'objet d'une démarche officielle de recherche et de validation dans le cadre européen. Une organisation dédiée a été créée en 1991 en application des articles 7 et 23 de la directive européenne 86/603 relative à la protection des animaux vivants, l'ECVAM. Sa structure centrale de réflexion, l'ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee), se consacre à l'évaluation scientifique et technique des méthodes de substitution et à leur officialisation⁵⁰. Ces méthodes sont par ailleurs listées, sur le plan mondial, dans le répertoire des lignes directrices de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques). L'ECVAM ne se limite pas à rechercher des méthodes nouvelles se substituant à l'emploi d'animaux. Il valide aussi des méthodes *in vivo* qui permettent de réduire les effectifs impliqués, en particulier par l'utilisation de méthodes statistiques appropriées.

3.3) TOXICOLOGIE ET SÉCURITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

Parmi les disciplines biomédicales, la toxicologie se présente comme la plus avancée en matière de mise en œuvre des méthodes alternatives et plus particulièrement des méthodes substitutives.

A l'origine, la sécurité sanitaire du médicament réglementée dans ses méthodes, garantissait essentiellement le contrôle d'innocuité des médicaments et plus largement celui des produits de santé. Or l'utilisation dans la plupart des domaines industriels de molécules toujours plus nombreuses, amène à généraliser la réglementation du contrôle toxicologique à toute molécule de synthèse, quel que soit son domaine particulier d'application : ménager, hygiène, santé, industriel ou phytosanitaire.

Afin de respecter la demande sociétale, ce nouveau développement réglementaire doit s'accompagner de la promotion de méthodes ne

⁵⁰ [www .ivtip.org/publications/validate.html](http://www.ivtip.org/publications/validate.html)

faisant pas ou peu appel aux modèles animaux comme en toxicologie où les progrès les plus sensibles en matière de substitution des modèles animaux ont été jusqu'à présent effectués. Ces progrès s'expliquent tant par la prise en considération des problèmes éthiques par les expérimentateurs et par les pouvoirs publics, que par la nature même du phénomène toxique. En effet, il est plus facile de modéliser par un système biologique simple ou artificiel le dérèglement d'un organisme complexe comme celui de l'homme que d'en simuler le détail du fonctionnement en prenant en compte l'ensemble des interactions. Un test *in vitro* actuellement en cours de validation, le test EvaTOX, objet du programme Vitaltox, illustre cette affirmation⁵¹.

Enfin, le souci grandissant de la maîtrise du risque toxicologique individuel ou environnemental (écotoxicologie) amène les pays occidentaux à envisager, sans délais, presque dans l'urgence, l'examen réglementaire de milliers de molécules anciennes et nouvelles. Dans l'Union Européenne la mise en jeu du Règlement REACH⁵² avec les méthodes de la toxicologie classique supposerait l'utilisation de millions d'animaux, ce qui n'est pas éthiquement satisfaisant, tout en étant très coûteux et source de délais très importants. Il reste à l'ECVAM, en Europe, et à l'OCDE, sur le plan international, à sélectionner, valider, réglementer et diffuser les méthodes susceptibles de remplacer, ou à défaut, réduire le nombre d'animaux utilisés.

Depuis 1991, date de sa création, l'ECVAM a validé et introduit dans la réglementation européenne 14 tests dont :

- sept en toxicité cutanée,
- deux en toxicité oculaire et toxicologie systémique aiguë,
- un en sensibilisation cutanée,
- un en phototoxicité,
- un en absorption cutanée.

Les tests validés à ce jour comprennent huit tests substitutifs *in vitro* et cinq tests alternatifs, deux *ex vivo* et trois *in vivo* (deux en toxicologie systémique et un en sensibilité cutanée)⁵³.

En considérant à court-moyen terme la prise en compte des tests en cours d'homologation scientifique ou administrative, il pourrait être envisagé :

- en toxicité cutanée, six tests substitutifs homologués et un test substitutif en cours d'étude ;
- en toxicité oculaire, deux tests alternatifs homologués et quatre tests alternatifs en cours d'étude (cinq *ex vivo* et un *in vivo*) ;
- en sensibilisation cutanée, un test substitutif homologué et deux tests alternatifs (*in vivo*) en cours d'étude ;
- en mutagenèse, absence de test homologué et un test substitutif en cours d'étude ;
- en toxicologie systémique aiguë, deux tests alternatifs (*in vivo*) homologués ; cinq tests alternatifs (*in vivo*) et un test substitutif (*in vitro*) en cours d'étude ;
- en toxicologie chronique, pas de test homologué, aucune étude en cours ;
- en reproduction, absence de test homologué, trois test substitutifs en cours d'étude (avec sacrifice des géniteurs) ;
- parmi les divers, deux tests substitutifs homologués (phototoxicité et absorption cutanée), un test substitutif en cours d'étude (toxicité des œstrogènes)⁵⁴.

Dans une perspective de moyen-long terme et comme elle le fait depuis 1990 (projet Bridge), l'Union Européenne soutient en 2011, 28 projets de conception et de mise au point de tests à visée substitutive ou pour le moins à visée alternative, avec un budget de 50 millions d'euros. Selon les disciplines, ces projets concernent la toxicologie (17), la pharmacologie (8), la technologie commune (culture de tissus, bioinformatique) (3). Les tests proposés dans ces projets font appel pour vingt

⁵¹ www.noveleads.com/index.php?page=dap&lang=

⁵² LEJEUNE Michel, TOURAINE Jean-Louis. Rapport « Sur l'expérimentation animale en Europe. » « Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ? » Office Parlementaire D'évaluation Des Choix Scientifiques Et Technologiques. Décembre 2009. n°2145 (Assemblée nationale) et 155 (Sénat) pages 24 et 25.

⁵³ www.tsar.jrc.europa.eu/index.php?endpoint=2&method=1

⁵⁴ www.tsar.jrc.europa.eu/validation

à des techniques *in vitro*, pour un à une technique *in vivo* et sept utilisent éventuellement des résultats obtenus *in vivo*. A noter que 6 projets concernent des approches combinatoires (« *computational toxicology* »).

Actuellement aucun test concernant les sections majeures de la toxicologie que sont la toxicologie chronique, la toxicologie de la reproduction, ou la cancérogenèse n'a été validé. Par ailleurs ceux relatifs à la toxicologie systémique ne constituent que des améliorations alternatives d'épreuves *in vivo*, à l'exception du test EvaTOX, en cours d'évaluation et de validation au sein de l'ECVAM⁵⁵.

Ce bilan très limité, ne permet pas, dans la situation actuelle et à partir des seuls tests validés par l'ECVAM, d'envisager d'importants gains en animaux et en temps dans le cadre du programme REACH ou dans celui de la toxicologie générale. Ce déficit est cependant partiellement couvert par la possibilité de recourir à un certain nombre de tests *in vitro* dépourvus de validation officielle et seulement recommandés, par l'OCDE^{56 57}.

3.4) PHARMACOLOGIE

Malgré les difficultés à vaincre pour mettre en évidence des effets pharmacologiques, sur des systèmes simples, hors de l'organisme, les pharmacologues, à l'image des physiologistes ont été amenés, dans un premier temps, à développer pour leurs propres besoins des techniques plus ou moins complexes d'organes isolés maintenus artificiellement en vie ou modèles *ex vivo*. Puis approfondissant les effets des molécules au niveau cellulaire ils ont fait appel à des modèles *in vitro*, constitués de tissus réactifs, produits à partir de cellules souches. L'évaluation expérimentale des effets pharmacologiques n'est entamée qu'après une phase initiale de criblage des molécules les plus prometteuses en matière d'efficacité et d'innocuité, tri réalisée par voie informatique ou

in silico, à partir de bases importantes de données sur les rapports structure-activité.

Il est évident que la démonstration de l'activité d'une molécule, même prouvée par des épreuves *in vitro*, doit prendre en compte son devenir dans l'organisme par des épreuves de pharmacocinétique conduites *in vivo*, d'abord chez des modèles animaux, puis chez l'homme. La simulation du devenir de la molécule dans l'organisme humain à partir de données élémentaires obtenues *in vitro*, sans passer par les modèles *in vivo* constitue un des défis que tente de relever actuellement la bioinformatique. Dans un souci de modernisation de la Pharmacopée Européenne par l'introduction de méthodes *in vitro* ou *in silico* validées, l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament et des Soins de Santé), a mis en place un programme de standardisation biologique encourageant le développement et organisant la validation de ces méthodes en pharmacologie et pharmacocinétique⁵⁸.

3.5) CONTRÔLE D'EFFICACITÉ ET D'INNOCUITÉ DES PRODUITS IMMUNOLOGIQUES

Consommateurs d'un grand nombre d'animaux de laboratoire, en particulier parce que réalisés en double (par l'industriel et par l'administration) les contrôles de la fabrication des produits biologiques ont fait l'objet d'un effort important de la part de l'ECVAM et l'EDQM. Les procédures relatives à la toxicité générale (vaccins humains) et les tests de sécurité (vaccins vétérinaires) ont été considérablement allégés par la mise en jeu de procédures d'assurance qualité lors de la fabrication. Parallèlement trois tests substitutifs ont été validés et introduits dans la Pharmacopée Européenne : la recherche d'endotoxines bactériennes en remplacement du test d'apyrogénicité, conduit chez le lapin; le dosage par HPLC des hormones substitué aux

⁵⁵ www.noveleads.com/index.ph?page=dap&lang=

⁵⁶ www.oecd.library.org

⁵⁷ FABRE Isabelle . *Méthodes substitutives à l'expérimentation animale: aspects réglementaires , état de l'art et perspectives*. Bull.Acad.Vet.France (2008) 161, (5),403-407

⁵⁸ FABRE Isabelle . *Méthodes substitutives à l'expérimentation animale: aspects réglementaires , état de l'art et perspectives*. Bull.Acad.Vet.France (2008) 161, (5),403-407

essais *in vivo* pratiqués chez la souris; enfin, le dosage des antigènes par test ELISA, se substituant aux tests immunologiques réalisés jusqu'alors chez la souris.

3.6) LES LIMITES DES MÉTHODES IN VITRO

3.6.1) Rappels

N'utilisant pas exclusivement des cellules et tissus humains les méthodes *in vitro*, en plus des méthodes *ex vivo* telles que les organes isolés, impliquent l'euthanasie d'un nombre non négligeable d'animaux.

Par ailleurs, il ne doit pas être perdu de vue que le développement des techniques *in vitro* est en grande partie dépendant des progrès de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire.

3.6.2) Reproductibilité

Bien que les « *Good Cell Culture Practices* » soient largement utilisées, la standardisation des souches et des méthodes de culture largement facilitée par les banques de lignées cellulaires, pose le problème général de la reproductibilité d'un certain nombre de technique *in vitro*⁶⁰.

Il faut garder en mémoire que les cultures utilisent des lignées cellulaires transformées, ce qui signifie, schématiquement, que ces cellules ont les caractéristiques de cellules souches ou de cellules cancéreuses. À la limite introduite à leur utilisation par la nature propre de ces cellules s'ajoute le fait que leur maintien en vie exige dans la majorité des cas, la présence d'intervenants, soit artificiels (addition de nombreux facteurs de synthèse ou produits par des bactéries génétiquement modifiées), soit naturels (sérum de fœtus d'animaux) mais non dépourvus de risques sanitaires. Cet ensemble de facteurs nécessaires à la culture des cellules affaiblit le principe de leur reproductibilité et donc la fiabilité des méthodes proposées.

3.6.3) Durée de la démarche de validation

Le délai de validation des méthodes *in vitro* est une autre limite à leur mise en pratique. Dans le

cas de l'expérimentation animale cette démarche vise à démontrer à la communauté scientifique, aux industriels ainsi qu'au législateur l'aptitude d'une méthode *in vitro* à remplacer, pour le même objectif de sécurité ou d'efficacité, un test conduit chez des animaux et d'utilisation courante ou réglementaire. Il est important que la démarche de validation des méthodes substitutives soit assurée par un organisme indépendant, l'ECVAM en Europe, et qu'elle fasse l'objet d'une reconnaissance internationale, celle de l'OCDE, ne serait-ce que par respect des règles de compétitivité.

Or la démarche de validation est longue (pratiquement 20 ans pour les tests d'apyrogénicité). Sur le plan scientifique elle doit faire la preuve non seulement de sa reproductibilité mais aussi de son efficacité à détecter les propriétés toxiques d'un maximum de familles moléculaires ce qui peut entraîner des études longues, coûteuses et consommatrices d'animaux, en cas d'insuffisance ou d'absence de données antérieures. Il convient de ne pas oublier l'important travail réalisé par les comités d'experts successifs nécessaires à l'obtention d'avis consensuels et fiables.

Dans tous les cas l'expérience montre que la validation des tests *in vitro*, dans l'état de la science et dans l'organisation technico-administrative actuelle, demande au minimum 10 ans.

La clé d'une accélération de la validation des méthodes substitutives réside dans un financement significatif des différents organismes concernés, mais l'essentiel demeure la mise en commun des données. Un mécanisme de coopération internationale est en train de voir le jour, l'International Cooperation Alternative Test Methods (ICATM). Il regroupe l'Interagency Coordinationg Committee on Validation of Alternative Methods (ICCVAM américain), l'ECVAM et leurs équivalents canadien et japonais.

⁵⁹ FABRE Isabelle . *Méthodes substitutives à l'expérimentation animale: aspects réglementaires, état de l'art et perspectives*. Bull.Acad.Vet.France (2008) 161, (5),403-407

⁶⁰ *Alternatives to animal experimentation in basic research*, ALTEX (2004) 21, sup 1:3-31

Les résultats de cet effort de coopération, sont attendus, en particulier par tous ceux (industriels ou administrations) qui responsables de la mise à la disposition du public de molécules de synthèse, ne souhaitent qu'être assurés de la validité des méthodes de contrôle, sans avoir d'*a priori* sur leur nature *in vivo* ou *in vitro*.

3.7) LES LIMITES DES MÉTHODES IN SILICO

Fondées sur l'interprétation de bases de données importantes par des stratégies informatiques, les méthodes, baptisées *in silico* par évidente analogie avec *in vivo*, sont largement utilisées lors des opérations de criblage des molécules à visées thérapeutiques. Les stratégies d'analyse prennent en compte les rapports déjà connus entre les structures moléculaires et leurs propriétés pharmacologiques. Elles permettent un gain de temps et de moyens financiers considérables par rapport aux opérations classiques de criblage conduites sur les animaux de laboratoire. Ces deux arguments, indépendants de l'éthique de protection des animaux de laboratoire, ont convaincu très rapidement les industriels du médicament. L'approche du criblage des molécules thérapeutiques est facilitée par le fait que les propositions de synthèse adressées aux chimistes se fondent sur la connaissance antérieure de propriétés observées sur des systèmes moléculaires naturels ou sur des lignées moléculaires artificielles qui serviront de référence lors du criblage des nouvelles molécules.

Dans le domaine de la toxicologie le niveau d'incertitude est plus grand. Les références antérieures font défaut en particulier lors de la synthèse de molécules à partir de données uniquement physico-chimiques. Il est possible de s'interroger, dans cet ordre d'idées, sur l'évaluation toxicologique des molécules issues des nanotechnologies. En un mot, la puissance des méthodes *in silico* est liée à celle de leurs bases de données. Elle peut être mise en défaut

en l'absence de références fiables, ce qui n'est pas crucial en pharmacologie mais qui risque de l'être en toxicologie et en particulier en toxicologie industrielle ou encore en écotoxicologie.

Par ailleurs, il existe une limite intrinsèque aux perspectives de développement des méthodes *in silico* :

"Le calcul du nombre de conformations et d'interactions possibles d'une simple protéine en trois dimensions excède la capacité des ordinateurs les plus puissants; c'est d'ailleurs une des questions les plus complexes de la biologie contemporaine. Cette complexité, fondée sur la richesse des interactions possibles d'éléments simples, est encore accrue par l'apparition de propriétés émergentes résultant de la combinaison à grande échelle des fonctions élémentaires. Pour le moment, il est difficile de comprendre la nature de ces nombreuses interactions, essentielles pour la santé ou la maladie, sans une compréhension biophysique plus poussée des règles d'auto-assemblage des molécules biologiques, de leurs interactions quantitatives et de leurs mécanismes de contrôle basés sur des lois de reconnaissance moléculaire non encore entièrement comprises". Elias ZERHOUNI, professeur à l'université Johns Hopkins, directeur du National Institute of Health (2002-2008), professeur associé au Collège de France, chaire d'Innovation Technologique, leçon inaugurale, 20 janvier 2011.

4) DES APPROCHES SYNTHÉTIQUES OU COMBINATOIRES.

Constatant les difficultés rencontrées et le retard pris dans le développement et la validation de méthodes capables de se substituer aux modèles animaux il a été recommandé la création de structures suscitant et organisant des projets de coopérations pluridisciplinaires. En Europe, au moins trois organismes indépendants : AXLR 8

(pour Accelerating the transition to a toxicity pathway-based paradigm for chemical safety assessment through internationally co-ordinated research and technology development), ECOPA (European Consensus-Platform for Alternatives) et IVTIP (In Vitro Testing Industrial Platform, initié et soutenu par les services de la Communauté Européenne) regroupent chercheurs universitaires et chercheurs appartenant à plusieurs secteurs industriels. Ils visent à remplacer ou pour le moins à réduire le nombre des animaux utilisés en toxicologie en coordonnant la recherche et la diffusion des méthodes du futur. Ces dernières, fondées sur des disciplines, telles que la bioinformatique ou la génomique, interviendraient dans le cadre de systèmes intégrés faisant appel aux données obtenues *in vivo*, *in vitro* et *in silico*, chez les invertébrés, ou chez les vertébrés, dont les mammifères et l'homme⁶¹.

Aux Etats-Unis, l'EPA (Environmental Protection Agency) et le NCCT (National Center for Computational Toxicology), membre du NIEHS (National Institute of Environmental Health Sciences), en collaboration avec l'USEPA (US Environment Protection Agency), le NIH (National Institute of Health) et la FDA (Food and Drug Administration) développent depuis 2009 un programme équivalent : le CompTox (pour Computational Toxicology Research Program⁶².

Dans une perspective un peu plus élargie l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé (AFSSAPS) a mis en place, en 2009, un Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS), FRANCOPA, dont le but est de favoriser le développement de méthodes alternatives permettant de réduire ou de supprimer le recours à l'animal de laboratoire notamment dans le développement, l'évaluation et le contrôle des produits de santé et des substances chimiques. FRANCOPA regroupe des organismes ministériels : Ministère chargé de la Recherche, AFSSAPS, INERIS (Institut National

de l'Environnement et des RISques), ANSES (Agence Nationale de Sécurité Environnementale et Sanitaire, ex ANSSET), des organismes de recherche : INSERM, CNRS, des représentants des branches industrielles concernées : UIC (Union des Industries Chimiques), FEBEA (Fédération des entreprises de la beauté), LEEM (les Entreprises du Médicament), la SPTC (Société de Pharmacotoxicologie Cellulaire) et deux associations de protection animale : l'OPAL (Recherche Expérimentale et Protection de l'Animal de Laboratoire), et la Fondation Française des Droits de l'Animal, Ethique et Science (LFDA) [35]. Notre pays rejoint ainsi les pays européens disposant d'une plateforme nationale et réunis au sein de la plateforme européenne ECOPA (European Consensus Platform on 3R Alternatives to Animal Experimentation)⁶³.

Il est évident que les moyens maintenant engagés dans le développement de méthodologies de type combinatoire en toxicologie, devraient dans le futur aboutir à un certain nombre de tests qui pourraient réduire tout aussi sensiblement l'utilisation des animaux de laboratoires en pharmacologie. Une première étape, pourrait concerner les études de métabolisme qui dans leur principe devraient se prêter assez facilement aux simulations informatiques.

5) CONCLUSIONS

La complexité des organismes ne peut pas être modélisée par la simple addition de systèmes biologiques élémentaires. Le caractère hautement intégratif de la vie amène les disciplines de la biologie en général et les disciplines biomédicales en particulier, à utiliser lorsque nécessaire, de manière raisonnée et limitée, des modèles de niveau de complexité similaire à l'homme : les animaux de laboratoire.

La recherche fondamentale, qu'elle soit physiologique, immunologique ou génétique,

⁶¹ www.axlr8.eu/eu-funded-3rs-research

⁶² www.oecd.library.org

⁶³ www.ecopa.eu

est actuellement plus orientée vers les approches cellulaires et moléculaires. Cependant, elle ne peut que recourir aux animaux de laboratoire lorsqu'elle veut intégrer au niveau de l'organisme entier les résultats obtenus *in vitro*. Il en est de même pour les recherches concernant la connaissance des mécanismes physio-pathologiques fondement des thérapeutiques médicales et chirurgicales.

En toxicologie et sécurité des produits de santé ou en pharmacologie les approches *in vitro* ou *in silico*, permettent, avec au-delà de la satisfaction d'un plus grand respect de la vie et du bien-être des animaux, la réalisation d'importantes économies de temps et de moyens financiers. Le développement spontané de leur emploi et leur introduction dans la réglementation se heurtent actuellement à l'insuffisance des propositions issues de la recherche et à la lourdeur des opérations de validation.

Le bilan très limité des méthodes *in vitro* et *in silico* ainsi que des raisons tant économiques qu'éthiques amènent la communauté scientifique internationale et les pouvoirs publics à faire un important effort humain et financier, afin de développer, grâce aux progrès de la bioinformatique, des méthodes dites combinatoires.

Ces méthodes ont pour objectifs l'analyse et la synthèse des bases données antérieures associées aux résultats les plus récents obtenus par le faisceau expérimental rassemblant méthodes *in vitro*, *in vivo* et *in silico*.

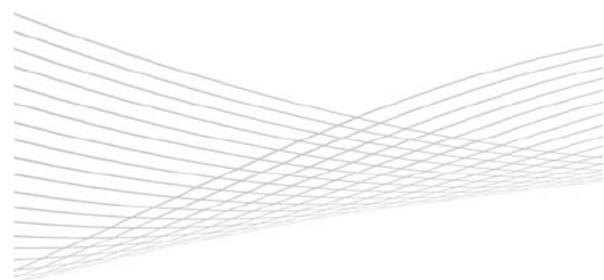
Chacune de ces approches demeure indispensable car chacune d'elles contribue par son éclairage spécifique à la connaissance synthétique des phénomènes du vivant à l'échelle de l'organisme, humain ou animal, dans son intégralité.

CHAPITRE 3

PRATIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE. FONDEMENTS D'UNE ATTITUDE ACADÉMIQUE

Des chapitres I et II du présent rapport se dégagent quatre principes généraux qui pourraient constituer les fondements d'une attitude propre à notre académie. Il s'agirait :

- de réaffirmer un préalable incontournable : le recours à l'expérimentation animale est indispensable aux progrès de la connaissance et de la médecine, dans l'état actuel de la science ;
- d'exprimer à l'égard des animaux de laboratoire un respect fondé sur leur caractère d'êtres sensibles et leur origine phylogénétique commune avec l'homme ;
- de reconnaître que la démarche expérimentale en biologie en général et en biomédecine en particulier, utilise, sans a priori et de manière objective, l'ensemble des possibilités méthodologiques qu'elle a créées ;
- de définir les conditions d'un dialogue sociétal fondé sur la connaissance et le respect mutuel.



1) PREMIER FONDEMENT : LE RECOURS À L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE EST INDISPENSABLE

Les développements et les conclusions du deuxième chapitre démontrent le caractère incontournable, actuellement et probablement pour longtemps encore, de la nécessité de recourir à des modèles animaux dans les disciplines biomédicales.

Les méthodes *in vitro* et *in silico* sont limitées pour l'instant à des approches fondamentales de nature moléculaire ou cellulaire, à certains aspects de la toxicologie ou au tri initial des molécules en pharmacologie.

Elles ne peuvent prendre le relais des modèles animaux que de manière partielle (chapitre II § 3). De plus, les méthodes *in vitro* n'excluent pas, lors de leur mise en jeu, l'euthanasie d'un certain nombre d'animaux. Elles respectent, parfois avec

difficulté, le critère scientifique de reproductibilité des résultats et demeurent handicapées par d'importants délais de validation dans le domaine réglementaire (Chapitre II § 3. 6). Les méthodes *in silico*, pour leur part, voient leurs applications pratiques restreintes, actuellement, au tri pharmaco-cologique et toxicologique des molécules et dans le futur à une participation, certes importante, mais partielle aux approches combinatoires (Chapitre II, § 4).

L'utilisation de modèles animaux, à défaut d'expérimenter sur l'homme, constitue le seul moyen, pour l'instant, capable de rendre compte, de manière synthétique, de la complexité des réactions d'un organisme. A ce titre les méthodes *in vivo* interviennent, fructueusement et depuis plus d'un siècle, dans l'ensemble des disciplines biomédicales, soit en amont soit en aval des méthodes *in vitro* (Chapitre I § 2.2).

La condition en est, bien entendu, que chaque modèle soit utilisé rationnellement, en toute conscience de ses limites, et dans un cadre réglementaire et éthique bien défini. (Chapitre II § 1 et § 2).

2) DEUXIÈME FONDEMENT : LA SENSIBILITÉ DES ANIMAUX ET LEUR PROXIMITÉ DE L'HOMME IMPLIQUENT QU'ILS SOIENT RESPECTÉS

Dans le domaine de l'expérimentation animale et de façon schématique, la prise en compte de la nature d'être sensible et de la proximité phylogénétique des animaux, peut être abordée à deux niveaux. Dans une approche prioritaire, l'objectif est d'éliminer des protocoles d'expérience la douleur, manifestation extrême de la sensibilité. Puis, au-delà de la douleur, l'utilisation raisonnée des animaux et leur bien-être, doivent viser à limiter leur emploi et à leur assurer, tout au long de leur destin de

modèle, un état physique et mental qui peut être considéré comme un état de bien-être. Ces approches avaient été proposées dès 1985 par Michael A. FOX dans son ouvrage « *The care for animal experimentation. An evolutionary and ethical perspective* »⁶⁴. Elles inspirent aujourd'hui largement la législation et l'attitude éthique de la communauté scientifique envers les animaux

2.1) MAÎTRISE DE LA DOULEUR

Le fait que l'animal soit reconnu comme un être sensible est généralement rapporté en France à la loi de 1976 sur la protection de la nature, car ce texte introduisait, pour la première fois, cette notion dans notre appareil législatif. Il serait évidemment tout à fait erroné de considérer qu'il a fallu arriver à la promulgation de cette loi pour que cette notion soit connue des expérimentateurs et prise en compte dans leurs pratiques. Certes, les physiologistes du début du XIXe siècle se sont trouvés dans la situation d'expérimenter alors qu'il n'existait pas de moyens anesthésiques réellement efficaces, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. C'est d'ailleurs sans doute pour cela qu'un de leurs premiers domaines d'intérêt fut la sensibilité et le rôle du système nerveux sensitif. Le fait que l'animal soit un être sensible n'avait pas échappé à Charles BELL (1774-1842) et François MAGENDIE. Aussi, leurs noms restent-ils attachés aux rôles des racines nerveuses périphériques, sensibles ou motrices, premières connaissances établies en physiologie du système nerveux.

Dès qu'elle a été disponible, l'anesthésie a été utilisée aussi pour l'expérimentation, hormis les quelques domaines où elle pouvait interférer avec les résultats de l'expérience et rendre celle-ci inutile du fait de la modification ou de l'abolition, par l'anesthésique, des réponses étudiées. Les expérimentateurs ont, dans ces situations, cherché et adopté des solutions palliatives dont, sans doute, le meilleur exemple se trouve dans les domaines de la

⁶⁴ FOX Michael « *The care for animal experimentation. An evolutionary and ethical perspective* » University of California Press. Los Angeles. 1985

neurophysiologie de la douleur et de la pharmacologie des antalgiques qui demandent, l'un comme l'autre, de provoquer chez l'animal d'expérience, une douleur maîtrisée, limitée le plus souvent à son seuil de perception. L'identification des risques de douleur lors de la présentation des projets d'expérimentation aux comités d'éthique constitue avec les recommandations et la surveillance de la mise en jeu de procédures analgésiques, une des activités majeures de ces comités⁶⁵.

2.2) AU DELÀ DE L'ÉRADICATION DE LA DOULEUR, LIMITER LE RECOURS AUX ANIMAUX VIVANTS ET ASSURER LEUR BIEN-TRAITANCE CONSTITUENT LES BASES D'UNE ATTITUDE ÉTHIQUE

Comme cela a déjà été rapporté (chapitre I §2.2.3) ce sont deux initiatives issues de la communauté des chercheurs : la règle des "3R" et le concept des comités d'éthique qui constituent le fondement actuel des comportements éthiques en matière d'expérimentation animale, et ce, bien au-delà de la simple prévention de la douleur. Cette approche éthique de l'expérimentation animale est actuellement exigée par la quasi-totalité des revues scientifiques.

2.2.1) les trois « R »

Dans le souci d'améliorer la condition animale, deux scientifiques anglais, William RUSSELL (zoologiste 1925-2006) et Rex BURCH (microbiologiste (1926-1996) ont édicté un principe connu sous le nom de "règle des 3R", dont l'esprit a servi ensuite de base à des réglementations nationales et européennes (Chapitre I § 2.4) [12]. Les trois lettres "R" sont les initiales de "*Replacement*", "*Reduction*", et "*Refinement*".

"*Replacement*" signifie qu'il faut substituer des préparations insensibles aux animaux vivants et/ou conscients. Ce terme pose le principe des méthodes substitutives qui visent à remplacer les

animaux occupant une position systématique élevée soit par des animaux situés plus bas dans l'échelle de complexification zoologique soit par des préparations d'organes, de tissus ou de cellules isolés (Chapitre II § 3).

"*Reduction*" concerne le choix d'effectifs moins nombreux dans une expérience. Ce principe, a priori d'application simple, vise en réalité la recherche d'un délicat compromis statistique. L'accroissement des effectifs est souvent nécessaire, voire indispensable pour assurer la significativité et conserver la puissance statistique des résultats, qui, si elle n'est pas obtenue, rend l'expérience inutile. La prise en compte de la nécessité de réduire les effectifs a conduit à développer de nouvelles modalités d'évaluation des toxicités (Chapitre II § 3.3).

"*Refinement*" désigne toute réduction de la sévérité des procédures, en évitant ou en réduisant la douleur, l'inconfort et toute autre catégorie de mal-être ou en accroissant le bien-être des animaux. Ce principe est souvent un facteur d'amélioration de la qualité de l'expérience, en supprimant les réactions qui peuvent être induites par la douleur ou le stress et qui sont susceptibles d'interférer avec les résultats. On inclut aussi dans "*Refinement*" tout ce qui peut améliorer la qualité et le rendement de l'expérience (par exemple par le choix des méthodes (Chapitre II § 3.2).

2.2.2) « *Enrichment* »

Parallèlement à la démarche « *Refinement* » doit être rapportée l'introduction dans les années 1980 du concept éthologique d'« *Enrichment* » visant par l'enrichissement de l'environnement des animaux à améliorer leur bien-être et par voie de conséquence leur bien-être. Les résultats de cette démarche sont encore discutés tant sur le plan de l'adéquation des modalités d'enrichissement à l'espèce considérée que sur celui des interférences possibles avec les résultats expérimentaux⁶⁶.

⁶⁵ http://www.aclam.org/Content/files/files/Public/Active/position_pain-rodent-rabbit.pdf

⁶⁶ BAUMANS V. *Science based assessment of animal welfare: laboratory animal*. Rev. Sc. Tech. Off. Int. Epiz. (2005) 24(2), 503-514

2.2.3) Rapport bénéfique pour les humains / préjudice pour les animaux

Les trois principes de W.RUSSEL et R.BURCH qui déterminent une attitude « alternative » sont maintenant complétés par la prise en compte du rapport liant le bénéfice attendu pour la santé humaine au préjudice subi par l'animal. Ce rapport introduit par les auteurs anglo-saxons et qui à l'évidence ne peut être mathématique, demeure une base de réflexion formelle et déterminante dans la décision d'agrément d'un protocole expérimental par un comité d'éthique ou par les autorités désignées par le législateur.

2.2.4) Les comités d'éthique

C'est à une initiative canadienne (1969) que l'on doit la création de comités chargés de réfléchir et de formuler un avis consultatif sur les projets d'expérimentation (Chapitre I § 4.2.4). Cette démarche s'est progressivement étendue dans le monde pour atteindre la France au début des années 1990, d'abord dans l'industrie du médicament et dans les laboratoires du ministère de la Défense, puis dans les grands organismes de recherches publics au début des années deux-mille. L'évolution de ces comités s'est déroulée en deux phases.

Dans un premier temps, en dehors de toute référence officielle ou réglementaire, des initiatives spontanées se sont inspirées des modèles anglo-saxons puis se sont concertées au sein d'un groupe de travail du GIRCOR (Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de Communication sur la Recherche), le GRICE (Groupe de Réflexion Interprofessionnel sur les Comités d'Ethique appliquée à l'animal de laboratoire), afin de confronter et optimiser leurs expériences.

Conscients de la nécessité de codifier l'activité de ces comités spontanés mais prévus dans leur principe par l'article R-214-122 du Code rural, les ministères chargés respectivement de l'Agriculture et de la Recherche ont créé le Comité National de Réflexion Ethique sur

l'Expérimentation Animale (CNREEA), avec pour mission particulière la rédaction d'une charte nationale. Siègent au sein de ce comité des représentants des ministères concernés, de la médecine humaine et de la médecine vétérinaire, des associations de protection animale ainsi que de personnalités qualifiées en philosophie, sociologie et sciences juridiques. La Charte nationale rédigée par le CNREEA puis adoptée le 23 juin 2009 par les deux ministères est retranscrite, ci-dessous, dans son intégralité.

En effet, elle donne une idée très précise des bases et des modalités pratiques d'une attitude éthique envers les animaux de laboratoire. Elle a recueilli l'adhésion de plus de cinquante comités d'éthique et devrait obtenir assez rapidement celle d'une autre cinquantaine de ces comités. De ce fait, en 2012 une centaine de comités d'éthique homologués par leur adhésion à la charte nationale devraient assurer en France le rôle consultatif prévu par le règlement européen 2010/63/UE maintenant transcrit en droit français.

LA CHARTE NATIONALE PORTANT SUR L'ÉTHIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Article 1 : Respect de l'animal

L'éthique de l'expérimentation animale est fondée sur le devoir qu'a l'Homme de respecter les animaux en tant qu'êtres vivants et sensibles.

Article 2 : Responsabilité individuelle

Tout recours à des animaux en vue d'une expérimentation engage la responsabilité morale de chaque personne impliquée.

Article 3 : Responsabilité des institutions

Les institutions sont moralement responsables des expérimentations pratiquées, en leur sein, sur des animaux.

Article 4 : Compétences

Cette responsabilité implique à tous niveaux d'intervention une formation éthique et des compétences réglementaires, scientifiques,

techniques appropriées aux espèces utilisées et dûment actualisées.

Les compétences spécialisées sont recherchées aussi souvent que nécessaire auprès d'experts en physiologie, éthologie ou médecine, des animaux concernés.

Article 5 : Principes généraux

Une réflexion sur le bien-fondé scientifique, éthique et sociétal du recours aux animaux doit précéder toute démarche expérimentale.

Le recours aux méthodes et techniques visant à supprimer ou à réduire au strict minimum les atteintes aux animaux doit être systématiquement recherché. Leur développement et leur promotion doivent être largement favorisés.

Le souci d'optimiser les conditions de vie, d'hébergement et de soins des animaux utilisés doit être permanent et s'exprimer tout au long de leur vie.

Le recours à l'avis d'un comité d'éthique doit précéder toute expérimentation impliquant des animaux.

Article 6 : La démarche éthique

Toute expérimentation impliquant des animaux doit être précédée d'une réflexion sur :

- l'utilité de l'expérimentation envisagée par rapport à des travaux conduits par ailleurs ;
- la pertinence des méthodes choisies et le niveau de probabilité d'aboutissement à des résultats tangibles ;
- l'absence de méthodes substitutives adéquates pour poursuivre une finalité identique ;
- l'adéquation entre les modèles animaux envisagés et les objectifs scientifiques poursuivis ;
- l'importance des atteintes aux animaux comparée à l'intérêt des résultats attendus ;
- la prise en compte des caractéristiques biologiques et cognitives des espèces concernées ;

- la nécessité de garantir que le choix des espèces, lorsqu'il s'agit d'espèces non domestiques, ne menace pas la biodiversité ;
- la limitation du nombre d'animaux utilisés au minimum nécessaire ;
- le choix des conditions de vie, d'hébergement, de soins et d'utilisation des animaux, de sorte que soient respectés le mieux possible leurs besoins physiologiques et comportementaux.

Article 7 : Rôle des comités d'éthique

Chaque comité d'éthique constitue un lieu de dialogue et de réflexion.

Il donne des avis sur les projets d'expérimentation impliquant des animaux qui lui sont soumis, en se référant aux principes énoncés dans la présente Charte.

Ces avis sont motivés et peuvent être assortis de recommandations.

Chaque comité d'éthique participe à la promotion de l'ensemble des principes d'éthique énoncés dans la présente Charte.

Article 8 : Composition des comités d'éthique

Chaque comité d'éthique réunit les compétences pluridisciplinaires qui lui permettent d'émettre des avis éclairés. La société civile et la médecine vétérinaire y sont représentées.

Article 9 : Déontologie des comités d'éthique

Tout comité d'éthique doit être indépendant, impartial et garantir la confidentialité des dossiers qui lui sont soumis. Il prend en compte les avis ou recommandations du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale

2.2.5) La mort de l'animal de laboratoire

Au-delà du choix des techniques d'euthanasie, bien codifiées par la réglementation, se posent deux questions d'ordre éthique :

- la prise de décision d'abrèger, en cours d'expérience, les souffrances d'un animal est l'objet de la part de la communauté scientifique d'une réflexion approfondie ; il s'agit par une démarche de surveillance

rigoureusement organisée, d'éviter qu'un animal dépasse un état de détresse que les anglo-saxons qualifie d'« end point », locution généralement traduite en français par « point limite » ou « point critique »^{67 68};

- l'euthanasie simultanée de lots importants de rongeurs ou celle de chiens ayant longuement séjourné en animalerie (toxicologie chronique) est souvent mal vécue par le personnel technicien ou animalier. Ce malaise longtemps ignoré des responsables d'équipes de recherche fait actuellement l'objet, de leur part, d'une prise en compte visant sa prévention (Chapitre III § 4.1).

2.2.6) « Réhabilitation ou « Rehoming » de l'animal de laboratoire

Depuis quelques années à l'étranger et maintenant en France, une alternative à l'euthanasie en fin d'expérience est proposée par des associations de protection animale. Avec l'accord des établissements scientifiques concernés, des chiens, chats, primates, plus rarement des rongeurs, ou des sujets d'espèces moins conventionnelles⁶⁹ sont pris en charge par des associations de protection animale telles que le GRAAL (Groupement de Réflexion et d'Action pour l'Animal). Ces associations se chargent de les remettre à des particuliers ou à des parcs zoologiques, moyennant des garanties de bienveillance ultérieure. Les animaux confiés doivent être sains, exempts de toute séquelle et présenter des traits de comportement laissant supposer une adaptation aisée à leur futur environnement physique et social.

3) TROISIÈME FONDEMENT : RATIONALITÉ, OBJECTIVITÉ ET DIVERSITÉ PRÉSIDENT À LA DÉMARCHE EXPÉRIMENTALE

Le principe de toute démarche expérimentale repose sur la rationalité de quatre étapes successives de raisonnement : analyse critique de l'état de la question ou observation originale

d'un phénomène, hypothèse, expérimentation, déduction. C'est par ce type de raisonnement que Louis PASTEUR (1822-1895) a pu réfuter la théorie de la génération spontanée ou Claude BERNARD (1813-1878) établir le principe fondamental de l'équilibre du milieu intérieur. Par ailleurs, ce dernier formalisera, de manière magistrale, la démarche expérimentale à propos de la recherche en physiologie [41].

A leur suite, l'ensemble de la recherche biomédicale ne progresse que par l'enchaînement régulier de ces quatre étapes. La pertinence de la déduction réside dans la qualité et la fiabilité de l'expérimentation. Lorsque l'objet final d'étude peut être directement engagé dans le processus expérimental l'esprit critique du chercheur peut se porter uniquement sur les caractéristiques de l'environnement et sur la fiabilité des mesures. Dans le cas de recherches visant soit directement soit indirectement la santé de l'homme se pose le problème d'une étape intermédiaire, celle du modèle, l'expérimentation sur l'homme étant le plus souvent impossible (Chapitre I, § 1.2).

La double parenté structurelle et phylogénétique liant l'homme aux animaux (Chapitre I, § 1.3) a amené et amène toujours biologistes et médecins à utiliser des modèles animaux. Conscients de la limite de ce type de modèles (Chapitre I § 1.4) les chercheurs bâtissent leurs choix grâce à un ensemble complexe d'arguments combinant la pertinence scientifique, le respect de l'éthique et de la réglementation à des impératifs pratiques : connaissance antérieure du modèle, disponibilité, maîtrise de la maintenance de l'espèce considérée, considérations économiques.

Cette problématique du choix est importante. Clé de la fiabilité des résultats et de leur interprétation, elle engage souvent la carrière du chercheur, si ce n'est le devenir de son équipe ou du laboratoire. Les responsables des

⁶⁷ DEMERS G., GRIFFIN G., DE VROEY G. HAYWOOD J.R. ZURLO J. et M. BEDARD. Harmonization of animal care and use guidance, Science, 312, 700-701, 5 mai 2006.

⁶⁸ www.cac.ca/Document/Normes/Lignes_directrices/points_Limites.pdf

⁶⁹ www.graal-défenseanimale.org.

organismes coordonnant et finançant les recherches ne pardonnent que rarement les erreurs de jugement dans le choix des modèles utilisés. L'importante diversité constatée dans les modèles mis en jeu par les lauréats des prix Nobel de physiologie ou de médecine de 1901 à 2011 (Chapitre I § 2.2,) illustre la complexité d'un choix que certains imaginent naïvement limité à l'anonyme et populaire « cobaye ».

Largement utilisées par la biologie cellulaire ou moléculaire, les méthodes *in vitro* et *in silico*, peuvent apparaître, *a priori*, comme des substituts de l'homme tout a fait satisfaisants sur le plan éthique et particulièrement tentants en matière de coût et de praticité. Malheureusement, le caractère hautement intégratif de la vie limite les possibilités de ces modèles dès qu'ils sont interrogés dans le cadre de problématiques ayant pour objet l'ensemble d'un organisme qu'il soit humain ou animal (Chapitre II § 5). Les données obtenues *in vitro*, à propos des effets d'agents agressifs ou de modulateurs, ne peuvent constituer que des facteurs orientant les hypothèses formulées quant à la réaction globale de l'organisme. Les mécanismes de régulation aux différents étages de ce dernier peuvent tout aussi bien amplifier qu'annuler les phénomènes observés à l'échelle moléculaire ou cellulaire.

L'intérêt de ces hypothèses, issues des expérimentations *in vitro* ou de l'approche *in silico*, réside dans leur relative spécificité. Elles réduisent le champ des investigations *in vivo* limitant ainsi le nombre d'animaux utilisés et accroissant l'efficacité des moyens humains et financiers consacrés à l'objectif de santé poursuivi. De ce fait, on assiste dans toutes les disciplines visant la santé de l'homme ou des animaux à un va-et-vient permanent entre les expérimentations primaires réalisées *in vitro* et les démarches de confirmation *in vivo*, et ce, le plus souvent au sein de la même équipe de recherche. En effet, le retour vers l'*in vitro* pour

explicitier des résultats obtenus *in vivo* est tout aussi important. Il vise à éclairer, à comprendre, l'origine des phénomènes observés *in vivo*, afin d'en définir des approches toujours plus ciblées.

Pour aller plus loin dans le domaine de l'efficacité et dans celui de l'éthique, la bioinformatique se propose de faciliter, d'optimiser, le dialogue entre les approches *in vitro* et *in vivo*. Confortés par les succès des méthodes de tri informatique des molécules à propriétés pharmacologiques ou toxiques, méthodes dites *in silico*, la communauté scientifique et les pouvoirs publics investissent d'importants moyens humains dans des approches combinant l'ensemble des méthodes disponibles dans le but d'accélérer les progrès des disciplines biomédicales tout en réduisant sensiblement le recours à l'expérimentation sur animaux vivants. (Chapitre II § 4) Nous sommes ici loin de la naïveté de ceux qui pensent, parfois, en toute bonne foi, qu'il suffit d'interroger les échelles moléculaires ou cellulaires, avec ou sans l'aide de moyens informatiques, pour résoudre, sans avoir recours aux modèles animaux, tous les problèmes que posent la santé de l'homme et celle des animaux en ce début du XXI^e siècle.

4) QUATRIÈME FONDEMENT : VERS UN APAISEMENT DU DÉBAT SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE PAR UN DIALOGUE ET UN RESPECT MUTUEL

Comme cela a été précédemment abordé la controverse sur l'expérimentation animale ne peut être résolue par une argumentation rationnelle (Chapitre I § 4.1 et 4.2). Certains sont persuadés qu'elle ne porte que sur des faits objectifs (nécessité reconnue, ou non, du recours aux modèles animaux). Elle repose en fait sur un conflit. La représentation subjective que chacun se fait des animaux s'oppose au principe de rationalité et d'expérimentation dans le cadre de

l'acquisition de la connaissance. En l'absence d'une solution ne faisant appel qu'à la rationalité, la controverse pourrait cependant être partiellement apaisée par la prise en compte, par les deux partis, d'un certain respect mutuel, fondé lui-même sur un dialogue et sur des obligations librement consenties

4.1) La communication, un des devoirs de l'expérimentateur

Le fait d'être, en quelque sorte, délégué par la société pour développer la connaissance et améliorer la santé humaine, doit conduire l'expérimentateur à réfléchir sur la perception de ses activités par ses concitoyens. Il s'agit pour lui de prendre en compte la sensibilité non seulement des animaux qu'il utilise, mais aussi celle de ses contemporains, témoins indirects de ses activités scientifiques.

A cette fin, il se doit d'expliquer clairement, sans condescendance, ses buts et ses moyens, en un mot, il doit communiquer. Pour le public neutre, non engagé dans la protection des animaux, comme pour les analystes spécialisés. L'insuffisance de la communication des expérimentateurs et des organismes de recherche constitue le principal reproche qui leur est adressé (Chapitre I § 3.1).

Le recours aux animaux de laboratoire doit être conduit en toute transparence. Cela se fait à l'échelle des statistiques nationales et internationales ou au niveau des comités d'éthique. Mais c'est aussi au niveau individuel, celui de l'expérimentateur ou de l'organisme de recherche, que la transparence doit devenir une règle de conduite, le prétexte de secret devant pouvoir être surmonté, si nécessaire, par quelques précautions compatibles avec une présentation sincère des méthodes utilisées.

Une autre interrogation souvent adressée par le public aux expérimentateurs, en particulier à ceux qui utilisent des primates comme modèles, concerne le respect de la biodiversité et les

éventuelles atteintes à la faune sauvage. En ce domaine aussi la communication des expérimentateurs et des organismes de recherche est insuffisante. Porter à la connaissance du public les dispositions réglementaires européennes ou nationales en la matière et présenter les capacités actuelles des élevages de primates, devrait suffire à rassurer, à ce propos, leurs contemporains.

De façon parallèle à l'insuffisance de communication des expérimentateurs vers le public, il peut être observé une insuffisance de communication au sein même des organismes de recherche. La relation nouée par les techniciens animaliers avec les animaux dont ils s'occupent et dont ils ont la responsabilité, n'est pas toujours vécue comme cela devrait être. Par faute d'informations précises ou d'explications suffisantes il arrive que cette catégorie de personnel, recrutée en raison de son intérêt pour les animaux, souvent attachée à ces derniers, puisse supporter difficilement son exercice professionnel, notamment la pratique de l'euthanasie en fin d'expérimentation. Cette situation est observée de façon extrême, dans le cas des expérimentations de toxicologie chronique conduites chez des chiens mais on peut tout aussi bien la constater à propos des euthanasies de rongeurs. La prise en compte de ce malaise doit guider l'attitude des expérimentateurs, notamment, leur communication avec le personnel chargé de l'entretien des animaux.

4.2) Les devoirs de la société

Au premier pas que doit faire l'expérimentateur, les médias, qui s'expriment généralement au nom de la société, devraient répondre par des prises de positions objectives équilibrant les informations fournies par les organismes de recherche et celles issues des associations dites « antivivisectionnistes ». Il s'agirait, en particulier, de s'assurer de la véracité des faits avancés par les uns et par les autres, avant toute publication.

En second lieu, l'usage de la violence ne devrait faire l'objet d'aucune indulgence aussi bien de la part des médias que de la Justice. Toutes les personnes, telles que les expérimentateurs, qui travaillent dans un cadre légal, méritent, à défaut de la reconnaissance de leurs compétences, de leur bonne foi ou de leurs sens de l'éthique, un minimum de respect de la part de leurs concitoyens. Ce respect doit s'exprimer par une sécurité garantie et par un soutien affirmé des médias dans le cas de violences avérées. Quel que soit le romantisme que certains journalistes peuvent, ouvertement ou discrètement accorder aux « actions commandos » de quelques « antivivisectionnistes » il doit être rappelé qu'il ne s'agit là que de l'expression de la volonté d'une minorité d'imposer ses opinions par la force. Avec parfois des conséquences désastreuses pour des animaux « libérés » et placés dans de nouvelles conditions de vie naïvement improvisées.

Par ailleurs, il est du devoir des pouvoirs publics et des médias de jouer pleinement leur rôle respectivement éducatif et vulgarisateur. Il leur faut rappeler aux protecteurs des animaux et aux associations dites « antivivisectionnistes » la contradiction existant entre les exigences de santé, de longévité ou la systématisation du principe de précaution et l'arrêt de l'expérimentation animale. Il leur faut témoigner d'une vérité incontournable : l'expérimentation animale demeure indispensable aux progrès des disciplines biologiques et médicales, à l'exception d'une partie de la toxicologie.

D'avantage concernées que le grand public, les associations de protection animale qui expriment des points de vue modérés (Chapitre III § 3.3) ou les associations de malades qui soutiennent la recherche biomédicale, devraient avoir la liberté, chacune en ce qui la concerne, de s'engager publiquement et clairement contre les actions violentes et les propos extrémistes des associations dites « antivivisectionnistes » radicales.

Enfin, aux enfants et adolescents particulièrement sensibles en ce domaine, le respect des animaux doit être enseigné avec diligence, mais aussi avec rigueur, sans sombrer dans un anthropomorphisme complaisant. Ce devrait être le rôle de l'ensemble des enseignants et notamment, au niveau des lycées et collèges, celui des professeurs des Sciences de la Vie et de la Terre dans la mesure où eux-mêmes recevraient, en ce domaine, une formation de qualité.

4.3) Pour une écoute réciproque.

Lors de la création de la Commission Nationale de l'Expérimentation Animale, le législateur, dans un souci d'apaisement et de dialogue a prévu la participation des représentants des associations reconnues de protection des animaux. Depuis, la participation régulière de ces associations s'est révélée constructive. Bien qu'elles ne dissimulent pas leur objectif final de suppression de l'expérimentation animale, ces dernières sont demeurées modérées dans leurs propos et leurs objectifs immédiats. Il serait souhaitable que la sincérité de leur modération soit retrouvée dans leurs prises de position publiques.

Le même climat de dialogue et de respect réciproque a été constaté lors des débats qui ont abouti à la rédaction collective de la charte nationale portant sur l'expérimentation animale et qui se poursuivent actuellement au sein du Comité National de Réflexion sur l'Éthique en Expérimentation Animale.

L'élargissement du dialogue instauré aux représentants de la société civile, leur participation aux débats des deux instances nationales, la Commission Nationale de l'Expérimentation Animale et le Comité National de Réflexion sur l'Éthique en Expérimentation Animale est tout à fait souhaitable. La présence d'interlocuteurs tels que des membres du Conseil Economique et Social, des membres des

associations de malades ou des associations de consommateurs enrichirait les discussions et donnerait une assise plus étendue et plus objective aux propositions des deux instances nationales.

Moins officielles, tout aussi fructueuses, et bien que nécessitant de vaincre des réticences de part et d'autre, les visites de laboratoires par des petits groupes de personnes concernées par la controverse, permettent un dialogue direct tout à fait profitable à l'instauration d'un climat apaisé. À condition, bien entendu, que les

expérimentateurs les accueillent en toute sincérité et que réciproquement, les bénéficiaires de ces visites aient ensuite la volonté d'en témoigner, aussi bien au sein de leurs associations que publiquement.

Enfin, il a été regrettable de constater, lors des quelques débats publics sur l'expérimentation animale, que des attitudes et arguments dits de communication favorisaient certes le climat d'affrontement souhaité par les animateurs mais certainement pas une information objective du public ou une écoute réciproque.

CONCLUSION

AVIS DE L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE SUR L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE, SON RÔLE DANS LA RECHERCHE ET SA PERCEPTION DANS LA SOCIÉTÉ

L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE

Observant que le recours à l'utilisation d'animaux à des fins de recherche scientifique est controversé par un certain nombre de nos concitoyens :

- les uns adhérant à des idées philosophiques mettant l'homme sur un strict pied d'égalité avec l'ensemble des autres espèces animales ;
- d'autres manifestant une compassion spontanée vis-à-vis des animaux, exprimée à propos de toute situation dans laquelle ces derniers sont maltraités ou risquent de l'être ;
- d'autres enfin, parfois scientifiques eux-mêmes, contestant la validité des modèles animaux comme source fiable de connaissances en pathologie humaine et vétérinaire ;

CONSIDÉRANT

- qu'en santé humaine et animale, la société exprime une exigence croissante qui implique un effort considérable de recherche ;
- que l'expérimentation animale a joué et joue encore un rôle décisif dans l'acquisition des connaissances biologiques et dans leurs contributions aux progrès de la médecine ;
- que l'expérimentation chez l'homme ne peut être envisagée que dans un nombre limité de situations strictement définies par les principes de la bioéthique, tels les essais cliniques indispensables à l'évaluation de nouveaux traitements ; et qu'en conséquence, le recours aux animaux de laboratoire reste incontournable, en particulier, pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de toute innovation thérapeutique ;
- que depuis la directive européenne de 1986

sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques, complétée, en France, par le rapport du Ministre Hubert Curien en 1992, le respect des animaux lors de la pratique de l'expérimentation animale a indéniablement progressé grâce, notamment, à une législation spécifique, à la formation des personnels, à la mise aux normes des animaleries et à l'examen *a priori* des protocoles expérimentaux par des comités d'éthique adhérents à une charte nationale. Les insuffisances observées dans la communication des expérimentateurs et de leurs tutelles font que ces progrès sont le plus souvent ignorés du public ;

- que les progrès des méthodes alternatives ou substitutives *in vitro* sur cellules ou lignées cellulaires ou *in silico* par simulations bioinformatiques contribuent notablement à la réduction du nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques ;
- mais que ces approches se situent à l'échelle moléculaire ou subcellulaire et que les conclusions auxquelles elles aboutissent doivent pouvoir être réévaluées à l'échelle intégrative de l'organisme ;
- que les méthodes substitutives en toxicologie et en biosécurité, ne peuvent être validées qu'avec circonspection et lenteur, étant donné les enjeux de santé publique et juridiques qu'elles sous-tendent ; la substitution totale, même en toxicologie, n'est pas actuellement envisageable ;

RÉAFFIRME⁷⁰

- le rôle irremplaçable des modèles animaux dans les recherches en Sciences de la Vie, fondamentales et médicales ; une recherche qui, à terme, ne s'appuierait que sur des modèles *in vitro* et *in silico* se limiterait d'elle-

même, en ignorant la complexité des processus biologiques à l'échelle de l'organisme ;

RECOMMANDE

- que l'effort largement engagé d'un usage optimisé, raisonné et respectueux de la vie animale se poursuive en conformité scrupuleuse avec les lois nationales et les directives européennes et qu'il s'enrichisse sans cesse d'échanges interactifs entre toutes les composantes de la réflexion sur la pratique et l'éthique de l'utilisation des animaux de laboratoire : organismes nationaux officiels, comités d'éthique, organisations professionnelles, académies des Sciences de la Vie ;
- que le dialogue, amorcé depuis quelques années par deux organismes officiels, la Commission nationale de l'Expérimentation Animale et le Comité national de Réflexion sur l'Éthique en Expérimentation animale avec certaines associations de protection animale soit plus largement ouvert aux représentants de la société civile, associations de malades, de consommateurs, membres du conseil économique et social et soit conduit avec détermination, afin que puisse se poursuivre, dans un climat apaisé, une recherche biologique et médicale correspondant aux attentes de la société et prenant en considération l'évolution de sa conception des relations entre l'homme et les animaux.

Cet avis adopté, par l'Assemblée académique lors de sa séance du 21 juin 2012, constitue la conclusion du rapport « *Recherche Scientifique et Expérimentation Animale. Etat de la question* », de la Commission « Relations Homme-Animaux » de l'Académie Vétérinaire de France.

⁷⁰Avis de l'Académie Vétérinaire de France sur la proposition de loi relative "au recours à la vivisection et à l'utilisation des animaux domestiques en laboratoires" déposé par M. le Député Flory.
Avis adopté par l'Académie Vétérinaire de France le 10 mai 2007

Conception/réalisation : Editions MIMOSA Montpellier (France)

Dépôt légal juin 2013

ISBN : 978 2 95400076 6 3

Achévé d'imprimer et de relier par Editions MIMOSA Juin 2013

RÉSUMÉ

Dans son rapport « Recherche scientifique et expérimentation animale. Etat de la question » la Commission « Relations Homme - Animaux » de l'Académie Vétérinaire de France apporte un éclairage précis et utile dans un débat qui tend à opposer santé et protection animale.

La recherche biomédicale est un impératif de notre société et l'expérimentation animale est jusqu'à présent la principale source de progrès en médecine et biologie. L'opposition s'appuie sur l'ignorance et la défiance. Le grand public est peu concerné et souhaite en priorité une résolution rapide des problèmes de santé.

Les progrès récents spectaculaires de la biologie moléculaire ont révélé le haut degré de complexité des organismes vivants et rendu plus que jamais indispensable le recours aux modèles cellulaires et animaux. L'approche combinatoire fondée sur le traitement bioinformatique de l'ensemble des données *in vivo*, *in vitro* et/ou *in silico* s'impose comme le modèle d'avenir.

L'attitude académique se fonde sur un postulat et trois voies d'action :

- le recours aux modèles animaux est indispensable dans l'état actuel de la science ;
- les dispositions à visées éthiques actuellement définies doivent être largement diffusées et rigoureusement mises en jeu ;
- le choix des méthodes expérimentales doit demeurer de l'ordre du rationnel ;
- toutes les opportunités de dialogue doivent être explorées dans un souci d'apaisement de la controverse sociale.



SUMMARY

In its report «Scientific research and animal experimentation. State of affairs» the «Human-Animal Relationships» Commission of the French Veterinary Academy provides clear and useful insight in a debate that tends to oppose human health and animal protection.

Biomedical research is a must in our society and, until now, animal experimentation is the major source for progress in medicine and biology. The opposition is based on ignorance and defiance. The public at large is little concerned and considers its demand for a rapid solution to health problems as a priority.

The recent spectacular progress in molecular biology has revealed the high degree of complexity of living organisms and, more than ever, made the recourse to cellular and animal models indispensable. The combinatorial approach based on the bioinformatic treatment of the entire system of *in vivo*, *in vitro* and/or *in silico* data, is becoming the model for the future.

The academic attitude is based on a postulate and three avenues for action:

- in the present scientific situation, recourse to animal models is indispensable;
- the ethical procedures that have presently been defined should be widely promoted and strictly applied;
- rationale should continue to guide the choice of experimental methods;
- all opportunities for a dialogue should be explored with the intent to appease social controversy.



9 782954 007663