

ORGANISATION ET BILAN D'ACTIVITÉ DES COMITÉS D'ÉTHIQUE EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE (CEEA) : ENSEIGNEMENTS SUR DES PISTES D'ÉVOLUTION

ORGANIZATION AND ACTIVITY REPORT OF ETHICS COMMITTEES IN ANIMAL EXPERIMENTATION (CEEA): LESSONS ON PATHS FOR DEVELOPMENT

Par Marc DHENAIN¹  et Pierre MORMEDE² 

Manuscrit initial reçu le 26 mai 2024 (communication orale présentée le 22 février 2024), manuscrit révisé reçu le 2 juillet 2024, accepté le 3 juillet 2024

RÉSUMÉ

Les comités d'éthique en expérimentation animale (CEEA) sont les structures officiellement responsables de l'évaluation des projets expérimentaux impliquant l'utilisation d'animaux vivants, l'autorisation des projets étant ensuite délivrée par le ministère chargé de la recherche. L'une des missions du Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale (CNREEA) consiste dans l'établissement du bilan annuel d'activité des comités d'éthique. Le dernier bilan (pour l'année 2022) fait état de 87 comités agréés réunissant 2 038 membres ayant évalué 2 714 demandes d'autorisation de projet. Il montre l'importance du dispositif d'évaluation éthique mais aussi la grande diversité des comités. Des voies de progrès sont évoquées sur la composition et le fonctionnement des comités, en particulier la reconnaissance formelle du travail réalisé par les membres des comités et une meilleure formalisation des démarches (demandes d'autorisation de projet, appréciations rétrospectives, relations avec les tutelles).

Mots-clés : Utilisation des animaux à des fins scientifiques, Comité d'éthique en expérimentation animale, Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale

ABSTRACT

The animal experimentation ethics committees (CEEA) are the officially responsible structures for the evaluation of experimental projects involving the use of live animals. Then the authorization of the projects is issued by the ministry of research. One of the missions of the National committee for ethical reflection on animal experimentation (CNREEA) is establishing the annual activity report of the ethics committees. The latest report (for the year 2022) shows 87 approved committees that include 2,038 members who assessed 2,714 project authorization requests. It shows the importance of the ethics evaluation system but also the great diversity of the committees. Ways of progress are discussed on the composition and functioning of committees, in particular formal recognition of the work carried out by committee members and better formalization of procedures (project authorization requests, retrospective assessments, relationships with supervisory authorities).

Keywords: Use of animals for scientific purposes, animal experimentation ethics committee, National committee for ethical reflection on animal experimentation

1- Docteur vétérinaire, docteur d'université, directeur de recherche CNRS, membre de l'Académie vétérinaire de France et de l'Académie nationale de médecine, Groupe de travail interacadémique "Animaux et recherche scientifique".

2- Docteur vétérinaire, docteur d'université, directeur de recherche émérite INRAE, membre de l'Académie vétérinaire de France, président du Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale. INRAE, Département de Génétique animale, Centre de recherches de Toulouse, 31326 Castanet-Tolosan, France.



INTRODUCTION

L'utilisation des animaux à des fins scientifiques est régie au niveau Européen par la directive 2010/63/EU relative à leur protection, dérivée dans le droit interne français par le décret n° 2013-118 du 1er février 2013, codifié dans la section 6 du Code rural et de la pêche maritime (CRPM) : Utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques (Articles R214-87 à R214-137) et par quatre arrêtés d'application du 1er février 2013, dont l'arrêté relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets³ impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales, mis à jour le 1er septembre 2021.

Un point central de cette réglementation est l'obligation pour tout projet impliquant des animaux vivants et sensibles d'obtenir une autorisation accordée par le ministre chargé de la recherche (art. R214-122) après avoir fait l'objet d'une évaluation éthique favorable par un comité d'éthique en expérimentation animale agréé par arrêté du ministre chargé de la recherche (art. R214-117 et 123 du CRPM). Les comités d'éthique en expérimentation animale (CEEA, appelés ici 'comités d'éthique') sont les structures officiellement responsables de l'évaluation des projets impliquant l'utilisation d'animaux à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ou à des fins éducatives, c'est l'autorité compétente⁴ pour l'évaluation de projet selon les termes de la directive (Art. 36.1). Ils ont ainsi un rôle central dans le dispositif de recherche français. Les comités d'éthique sont en outre chargés de l'appréciation rétrospective des projets, en particulier lorsque celle-ci est prévue par la loi (implication de primates non humains et procédures de gravité sévère), mais aussi lorsqu'ils l'estiment nécessaire. Ils participent également à la promotion des principes éthiques. Le fonctionnement des comités d'éthique en expérimentation animale et le processus d'évaluation éthique des projets relèvent des articles R214-117 à R214-121 du CRPM et de l'arrêté du 1er février 2013 (modifié par arrêté du 1er septembre 2021) relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales.

Le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA, appelé ici 'Comité national'⁵), créé en 2005, est placé auprès de la Commission nationale pour la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (dite CNEA). Ce comité a pour mission d'émettre des avis sur les questions éthiques soulevées par l'utilisation des animaux à des fins scientifiques. Sa première mission a été de publier la Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale. Rédigée en 2008, elle a été actualisée en 2014 suite à la publication des textes de transposition de la directive européenne en 2013⁶. Des guides de bonnes pratiques sur le fonctionnement des comités d'éthique⁷ et sur l'évaluation éthique des projets⁸, proposés initialement par le Gircor⁹ à la demande du ministère chargé de la recherche en 2012 ont été élaborés et validés par le CNREEA. Charte, guides et diverses recommandations du CNREEA accompagnent la réglementation.

Le Comité national est « chargé notamment [...] d'établir le bilan annuel national d'activité des comités d'éthique en expérimentation animale et de formuler des recommandations visant à améliorer leurs pratiques » (Art. R214-134 du CRPM). À la demande du ministère chargé de la recherche, le Comité national a émis en 2022 des recommandations concernant la structure et le fonctionnement des comités d'éthique dans une perspective d'amélioration du dispositif au travers du processus d'agrément des comités d'éthique par le ministère de la recherche. Les objectifs de ces recommandations sont de s'assurer plus avant du respect des principes de compétence, d'impartialité, d'indépendance et de confidentialité au sein des comités d'éthique, d'harmoniser les pratiques et de garantir aux comités les moyens de fonctionnement nécessaires.¹⁰

3- " Projet " : tout programme de travail répondant à un objectif scientifique défini, utilisant un ou plusieurs modèles animaux, et impliquant une ou plusieurs procédures expérimentales (Art. R214-89 du CRPM).

4- « autorité compétente », une autorité ou des autorités ou organismes désignés par un État membre pour s'acquitter des obligations découlant de la présente directive. (Directive 2010/63/UE art. 3.7)

5- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/comite-national-de-reflexion-ethique-sur-l-experimentation-animale-cnreea-51275>

6- https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/content_migration/document/1_Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_expermentation_animale_243579_1417161.pdf

7- https://www.recherche-animale.org/sites/default/files/gircor-grice_regles_communes_organisation_et_fonctionnement_des_comites_ethique_en_experimentation_animale_mars_2018_0.pdf

8- https://www.recherche-animale.org/sites/default/files/guide_evaluation_ethique_2020_web.pdf

9- Le Gircor est le Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche, créé en 2011 et dont la mission est « la promotion et la défense de la recherche biologique ». <https://www.recherche-animale.org/>

10- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-04/avis-sur-les-conditions-d-agr-ment-des-ceea-17799.pdf>



Cette présentation s'appuie sur le bilan d'activité des comités d'éthique en 2022 réalisé à partir des résultats d'une enquête menée en avril – mai 2023 au moyen d'un questionnaire envoyé à l'ensemble des 87 comités d'éthique agréés par le ministère chargé de la recherche et portant sur l'activité de ces comités au cours de l'année 2022¹¹. Ces 87 comités ont mobilisé 2 038 membres (de 5 à 98 par comité, médiane 20) et ont évalué 2 714 demandes d'autorisation de projets (de 0 à 150 par comité, médiane 20). Ces effectifs montrent l'importance du dispositif d'évaluation éthique, tel qu'il a été constitué depuis 2010.

L'ÉVALUATION ÉTHIQUE

L'évaluation éthique « permet de vérifier que le projet satisfait aux critères suivants :

1. Le projet est justifié du point de vue scientifique ou éducatif, ou requis par la loi ;
2. Les objectifs du projet justifient l'utilisation des animaux ;
3. Le projet est conçu pour permettre le déroulement des procédures expérimentales dans les conditions les plus respectueuses de l'animal et de l'environnement. » (Art. R214-119 du CRPM)

Cette évaluation concerne donc d'une part une justification de la démarche, qui est de nature scientifique, réglementaire ou éducative, et d'autre part le déroulement des procédures expérimentales dans les conditions les plus respectueuses de l'animal. Pour être licites, les procédures doivent à la fois avoir un objet et respecter les trois principes énoncés par Russell et Burch (1959) pour améliorer le traitement des animaux impliqués dans la recherche. Ceux-ci sont connus sous le sigle des « 3R », à savoir : i. le **remplacement** des animaux sensibles (ou *sentients*¹²) par des approches alternatives autant que possible (Marano *et al.* 2020), par l'utilisation d'animaux d'espèces qui, d'après les connaissances scientifiques actuelles, sont considérées comme moins sensibles à la douleur tels que certains invertébrés et à défaut vertébrés moins évolués (on parle alors de remplacement partiel) ou par des transferts d'études chez les humains quand cela est possible par exemple avec des biomarqueurs ; ii. la **réduction** du nombre d'animaux utilisés sans compromettre pour autant l'exploitation statistique des résultats et l'objectif scientifique ; et iii. le **raffinement** des procédures en vue d'en limiter les effets négatifs sur les animaux. La question du remplacement est posée dans le point 2 de l'Art. R214-119 du CRPM. Les questions de réduction et de raffinement sont surtout celles du point 3. Cette évaluation se complète « d'une analyse dommage-avantage du projet, visant à apprécier si le dommage infligé aux animaux en termes de souffrance, de douleur et d'angoisse potentielles est justifié par les résultats escomptés au bénéfice de l'homme, des animaux ou de l'environnement » (Arrêté 2013, art. 4d).

L'utilisation principale des animaux concerne la recherche scientifique fondamentale (39 %) et appliquée (23 %) ¹³. La relation entre évaluation scientifique et évaluation éthique est une question débattue pour les projets scientifiques. Dans ce même article 4 de l'Arrêté, il est ajouté que « sous réserve de garantir le respect de la propriété intellectuelle, de l'impartialité et de la confidentialité des informations, l'évaluation éthique du projet peut prendre en compte l'avis de parties indépendantes ou d'experts extérieurs. » La notion de « parties indépendantes » n'est pas précisée mais peut se comprendre comme des parties indépendantes du comité d'éthique. Cet article permet donc que le comité d'éthique prenne en compte les avis de comités scientifiques indépendants pour vérifier que le projet est bien justifié. La Charte nationale et le guide de l'évaluation éthique Gircor/ CNREEA établissent les rôles de chacun : « L'évaluation éthique se déroule indépendamment de l'évaluation scientifique du projet et le CEEA ne se substitue pas à un comité d'évaluation scientifique [...] »

Une question importante concerne alors la nature des comités d'évaluation scientifique qui peuvent être reconnus. En effet, différents types de comités d'évaluation scientifique existent pour l'évaluation de la recherche impliquant des animaux. Pour en discuter, considérons le point 1 de l'Art. R214-119 du CRPM, à savoir la vérification qu'un projet est justifié du point de vue scientifique. La plupart des projets sont évalués par une agence ou un organisme de financement disposant de commissions scientifiques spécialisées qui, en finançant le projet, re-

11- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-10/bilan-annuel-d-activit-des-comit-s-d-thique-en-exp-rimentation-animale-ceea-ann-e-2022-29883.pdf>

12- https://academie-veterinaire-defrance.org/fileadmin/user_upload/EspaceMembres/CommissionsPermanentes/CommissionRHA/REFLEXIONS_RHA_SENTIENCE.pdf

13- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2024-01/enqu-te-2022-utilisation-des-animaux-des-fins-scientifiques-31305.pdf>



connaissent son intérêt scientifique. Une des difficultés actuelles concerne les projets non financés. Un projet non financé par une agence de financement (par exemple pour des raisons d'enveloppe budgétaire insuffisante) pourrait être validé (sans être financé) par l'agence de financement qui justifierait ainsi son intérêt scientifique. Il pourrait également être évalué en profondeur par un comité thématique *ad hoc*. C'est d'ailleurs ce qui se produit dans les structures non-académiques (l'industrie ou les associations de financement non-dotées de comités scientifiques par exemple). La nature des structures *ad hoc* reconnues pose encore question. Étant donné que c'est au niveau des projets³ que s'exerce l'évaluation éthique, il est important de ne pas reconnaître une évaluation trop large des stratégies scientifiques comme une justification des projets. Par exemple, la validation du programme de recherche d'un laboratoire académique (constitué de multiples projets susceptibles d'évoluer au cours du temps) ne peut être considérée comme une justification de projet que lorsqu'elle est suffisamment détaillée. La situation peut être compliquée en pratique étant donnée la grande variabilité du type et du nombre d'animaux impliqués dans les procédures validées par des comités d'éthiques (de 5 à parfois 250 000 dans une seule demande d'autorisation de projet¹⁴). Dans les faits, la justification n'est donc pas faite avec la même « granulométrie » pour tous les projets.

Au-delà de la reconnaissance de la justification des projets par un comité scientifique (point 1 de l'Art. R214-119 du CRPM), le deuxième point de l'Art. R214-119 du CRPM demande d'évaluer que les objectifs du projet justifient l'utilisation des animaux. Cette question peut se décliner en deux sous-questions. Est-ce que l'utilisation d'animaux dans les conditions du projet permet de répondre à ses objectifs ? On considère en général que la validation d'un projet par un comité scientifique valide cette sous-question puisqu'elle est au cœur de la démarche scientifique. Il reste alors une deuxième sous-question : celle du remplacement éventuel des animaux par d'autres approches (à savoir **remplacer**, le premier des 3R). Il s'agit d'une question extrêmement complexe en recherche scientifique fondamentale et appliquée, qui relève de la culture scientifique globale des différentes entités. Cette recherche s'inscrit dans un continuum qui repose sur des approches observationnelles (par exemple des études épidémiologiques ou génétiques qui proposent des pistes sur l'origine des maladies), des modèles cellulaires, des modèles animaux, et des études qui impliquent l'utilisateur final de la recherche (les humains ou les animaux à traiter pour la recherche biomédicale ou vétérinaire, l'environnement si on parle de santé environnementale). En pratique, chaque modèle peut apporter une réponse partielle à un problème biologique global.

Ainsi, les deux premiers objectifs de l'évaluation éthique, justification du projet et reconnaissance que l'utilisation des animaux permet de répondre aux objectifs du projet, relèvent plus spécifiquement des compétences des comités scientifiques. Au-delà, même s'ils sont les plus compétents pour répondre à la question du remplacement (deuxième sous-question du point 2 de l'Art. R214-119 du CRPM), les comités scientifiques ne sont pas spécifiquement questionnés à ce sujet. Les comités d'éthique ne peuvent pas nécessairement y apporter de réponse. Il ne s'agit cependant pas d'une impasse, car les développements de nouvelles technologies (intelligence artificielle, nouveaux biomarqueurs, outils de génétique...) et de modèles cellulaires plus robustes (par exemple issus de cellules souches) amènent naturellement vers une utilisation de plus en plus importante de méthodes d'étude qui ne reposent pas sur l'utilisation d'animaux. Cependant, ces nouvelles méthodes d'identification de mécanismes biologiques fondamentaux amènent parfois des nouvelles questions qui ne peuvent être résolues qu'en utilisant des animaux qui constituent un système physiopathologique intégré.

Le point 3 de l'Art. R214-119 du CRPM (« **Le projet est conçu pour permettre le déroulement des procédures expérimentales dans les conditions les plus respectueuses de l'animal et de l'environnement** ») est celui qui relève plus spécifiquement des prérogatives d'évaluation des comités d'éthique, sans être pour autant dénué de considérations scientifiques.

Les procédures à but réglementaire et en production de routine sont une autre source importante d'utilisation des animaux à des fins scientifiques et représentent 24 % du total¹³. Dans le contexte réglementaire, la justification du projet (point 1 de l'Art. R214-119 du CRPM) est relativement simple car rendu obligatoire par la réglementation. Dans ce cadre, il importe de développer les méthodes alternatives à l'utilisation d'animaux et de les valider pour qu'elles remplacent l'utilisation des animaux dans les règlements. La responsabilité en incombe largement aux agences réglementaires nationales et surtout européennes, voire internationales, puisque c'est à ce niveau que sont formulées la plupart des exigences réglementaires. On peut citer la législation européenne sur les cosmétiques mise

14- <https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/web/resources/alures/submission/nts/list>

15- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:02009R1223-20191218>



en place en 2013, qui bannit la mise sur le marché de produits cosmétiques testés sur des animaux¹⁵. Une avancée importante, mais partielle, concerne la détection des pyrogènes dans les produits injectables et les dispositifs médicaux destinés à être implantés, pour vérifier qu'ils n'ont pas été contaminés dans le processus de fabrication. La première méthode de référence, mise au point en 1912, était basée sur l'évaluation de l'induction d'une fièvre chez le lapin après inoculation des produits à tester. Un remplacement relatif de ce test a été possible par la mise au point d'un test basé sur la coagulation du sang de limule, espèce d'invertébré marin quasi-menacée, qui représentait 90 % des tests effectués en 2000. En 2010, de nouveaux tests *in vitro* n'utilisant pas les animaux ont été développés (test d'activation monocyttaire) et acceptés dans l'Union européenne. Aujourd'hui le nombre de lapins utilisés a été réduit de 80%, mais le remplacement total n'est pas encore atteint¹⁶. Un autre exemple de démarches de remplacement concerne l'obtention sans le recours aux animaux d'anticorps pour la recherche, le diagnostic ou la thérapeutique¹⁷. Dans le domaine de l'étude des dangers des substances chimiques pour l'homme et les écosystèmes, de nouvelles approches méthodologiques (NAM) de toxicologie dites « prédictives » sont développées pour remplacer le recours aux animaux¹⁸. Dans ces différents domaines, le progrès est freiné par le transfert des méthodes développées vers la pratique en routine lors d'essais réglementaires. Ce transfert nécessite la reconnaissance des tests par les instances réglementaires, ce qui passe par la standardisation et la validation des tests. Dans tous les domaines, un besoin de recherche est exprimé.

Une troisième source d'utilisation des animaux à des fins scientifiques concerne l'enseignement supérieur, qui représente 1,7 % du total¹². Le nombre d'animaux utilisés est relativement stable depuis 2014. Des méthodes de remplacement sont cependant mises en place (films, modèles en plastique pour pratiquer des gestes techniques...). Au-delà de l'utilisation des animaux, la Commission nationale pour la protection des animaux à des fins scientifiques (dite CNEA) a publié une recommandation comprenant sept axes de réflexion, dont un pour imposer une présentation de la réglementation et de l'éthique sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques dans les formations des sciences du vivant, un autre étant la création d'une plateforme numérique nationale rassemblant les ressources pédagogiques relatives à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques et aux méthodes alternatives¹⁹.

Cette analyse renforce le rôle important, d'une part des comités scientifiques, des agences réglementaires et des structures éducatives pour justifier l'utilisation des animaux à des fins scientifiques, et d'autre part des comités d'éthiques qui permettent d'améliorer les procédures expérimentales et la méthodologie proposée afin de protéger au mieux les animaux dans ces procédures expérimentales tout en atteignant l'objectif scientifique (balance dommages-avantages). A l'instar de l'organisation de la recherche clinique où tout projet de recherche est évalué par un comité de protection des personnes²⁰, les comités d'éthique en expérimentation animale pourraient apparaître comme des comités de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT DES COMITÉS D'ÉTHIQUE

Qualités requises pour un comité d'éthique (Art. R214-117)

Pour être agréé, un comité doit :

- 1° Justifier de la compétence pluridisciplinaire de ses membres ;
- 2° Garantir le respect de la charte nationale⁵ portant sur l'éthique de l'expérimentation animale mentionnée à l'article R. 214-134 ;
- 3° Garantir le respect des principes relatifs à l'évaluation éthique ;
- 4° Présenter des garanties d'indépendance et d'impartialité ;
- 5° Disposer des moyens de fonctionnement permettant de réaliser l'évaluation éthique des projets dans les délais impartis.

16- <https://www.fc3r.com/actualites/vers-fin-tests-pyrogenes-lapins-38.html>

17 - <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-02/avis-sur-l-utilisation-d-anticorps-d-origine-animale-ou-non-animale-valid-le-7-novembre-2022--26624.pdf>

18- https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/2023_Note_M%C3%A9thodes_alternatives_exp%C3%A9rimentation_animale%20_etat_des_lieux_enjeux_v22janvier2024.pdf

19- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2022-11/recommandation-concernant-l-utilisation-d-animaux-des-fins-d-enseignement-sup-rieur-22-mai-2019--25525.pdf>

20- https://fr.wikipedia.org/wiki/Comit%C3%A9_de_protection_des_personnes



Compétence pluridisciplinaire des comités d'éthique

Composition des comités

La compétence d'un comité doit d'abord être assurée par sa composition. La Directive Européenne ne précise pas la composition des « **autorités compétentes procédant à l'évaluation des projets** » - c'est à chaque État membre de décliner sa propre organisation -, si ce n'est qu'elles doivent « **prendre en considération les avis d'experts, en particulier dans les domaines suivants : les champs d'application scientifiques pour lesquels les animaux sont utilisés, [...] la conception d'expériences, [...] la pratique vétérinaire dans le domaine des animaux de laboratoire, [...] l'élevage des animaux et les soins qui leur sont donnés, ...** » (Art. 38.3). Ces compétences ont été déclinées tout d'abord dans la Charte nationale de 2008 puis dans les textes nationaux (concepteurs de procédures expérimentales et de projets, applicateurs de procédures expérimentales, soigneurs des animaux, vétérinaires...) avec ajout d'un cinquième type de membre, « **une personne non spécialisée dans les questions relatives à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques** » (Art. R214-118 du CRPM).

Les comités sont donc composés *a minima* de cinq personnes, une de chaque compétence, mais aucune législation, ni européenne, ni nationale, ne donne de règle pour la répartition des compétences dans les comités constitués d'un plus grand nombre de membres, ce qui est le cas général. En 2022, on comptait 50 % de concepteurs, 27 % d'applicateurs, 17 % de soigneurs, 12 % de vétérinaires et 15 % de non-spécialistes (le total des pourcentages dépasse 100 car certains membres ont plusieurs compétences, comme conception et réalisation).

Il faut noter ici que les vétérinaires sont les moins nombreux par rapport aux autres compétences, alors que leur rôle est reconnu comme très important par tous les acteurs. Un certain nombre de comités d'éthique font état de difficultés à recruter des vétérinaires pour participer à l'évaluation des projets de recherche. Cette situation reste à analyser pour trouver des solutions pérennes.

On peut se poser la question des raisons ayant justifié l'introduction du cinquième type de membre dans le droit national et une définition privative de celle-ci (« **personne non spécialisée** »). S'agit-il d'une personne neutre, d'une personne non professionnelle de l'utilisation des animaux mais sensibilisée aux questions d'éthique en général ou d'éthique animale en particulier (enseignants en philosophie par exemple), d'une personne issue d'associations de protection animale, ou d'une personne représentant les intérêts des patients ? Le guide du Gircor / CNREEA sur la composition des comités d'éthique explique par ailleurs que cette personne non spécialisée « **apporte un regard sociétal au cours des évaluations et contribue par conséquent à la qualité et la richesse des débats au sein du CEEA** ». Toutes les typologies de personnes non impliquées directement dans l'utilisation des animaux sont donc possibles et une diversité de points de vue est souhaitable. Une définition officielle positive et multiple de cette « **compétence** » serait plus valorisante et permettrait d'orienter le recrutement par les comités d'éthique.

Formation

La compétence d'un comité est assurée par la représentation pluridisciplinaire de ses membres pour permettre de couvrir l'ensemble des champs de connaissance et des compétences dont relève le comité d'éthique, ainsi que la pluralité des sensibilités. Cette compétence est assurée par les membres concepteurs, applicateurs, soigneurs proposés par les établissements utilisateurs, qui ont tous suivi une formation spécialisée en expérimentation animale ainsi qu'une formation continue, notamment à la réglementation et à l'éthique, ainsi que par les vétérinaires. On peut rappeler ici que les comités d'éthique peuvent faire appel à des experts extérieurs ou à des parties indépendantes pour avis si nécessaire. Pour l'efficacité du travail des comités et pour assurer une certaine homogénéité de l'évaluation des projets entre comités, il est souhaitable que tous les membres de comités d'éthique disposent d'un socle commun sur leurs missions, que pourrait fournir une formation (initiale et continue) à l'évaluation éthique des projets utilisant des animaux à des fins scientifiques. Le Comité national et la CNEA²¹ ont récemment rédigé en commun des recommandations sur le contenu de cette formation²². On y voit qu'à juste titre, compte tenu du rôle important des comités d'éthique pour la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, cette formation est très orientée vers la protection des animaux tout en considérant l'objectif scientifique (analyse dommages-avan-

21 - Commission nationale pour la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (dite CNEA)

22 - <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-12/recommandation-sur-la-formation-des-membres-des-comit-s-d-thique-en-exp-rimentation-animale-d-cembre-2023--30585.pdf>



tages). L'offre de formation est encore limitée mais il est souhaitable qu'elle s'étoffe rapidement pour faire face aux besoins importants, puisque les plus de 2 000 membres actuels de comités devraient pouvoir en profiter, en plus des nouveaux membres à venir.

Collégialité

Afin d'assurer le principe de compétence, le Comité national a recommandé que chaque avis soit fondé sur la collégialité des évaluations⁹, avec une représentation des cinq compétences réglementaires par cinq personnes différentes (au minimum) pour chacun des avis rendus. Ceci implique que les comités d'éthique disposent d'un nombre de membres suffisant de chaque compétence. De plus, la compétence du comité ne pouvant être maintenue qu'au travers d'une activité régulière d'évaluation, il convient que chaque comité évalue un nombre minimum de demandes d'autorisation de projet par an. Cet avis du Comité national⁹ a été mis en application dans le processus d'agrément des comités d'éthique, ce qui a conduit à la réduction du nombre de comités de 108 (en 2021) à 87 (en 2022) par regroupement de comités dont l'activité était faible.

Infrastructures

« [...] des comités d'éthique en matière d'expérimentation animale sont créés à l'initiative des établissements utilisateurs. Tout établissement utilisateur doit relever d'un seul comité. Plusieurs établissements utilisateurs peuvent dépendre d'un même comité. » (Art. R214-117.I du CRPM). En outre, le comité doit « disposer des moyens de fonctionnement permettant de réaliser l'évaluation éthique des projets dans les délais impartis. » (Art. R214-117.II.5).

Les établissements utilisateurs sont les unités fonctionnelles agréées par les préfets suite à une inspection réalisée par les services déconcentrés du ministère chargé de l'agriculture pour l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques. Ces établissements utilisateurs dépendent d'une ou plusieurs institutions, entités opératrices de recherche sous la tutelle de laquelle se trouve le ou les établissements rattachés à un comité d'éthique : sociétés mères dans le secteur privé, établissements publics divers et universités. En 2022 on dénombrait 616 établissements utilisateurs, avec une médiane de 3 par comité, mais avec une dispersion de 1 à 33, relevant de 3 tutelles par comité en médiane, avec une dispersion de 1 à 22.

Pour pouvoir fonctionner de façon satisfaisante, les comités doivent disposer de moyens humains (pour l'évaluation des projets et la gestion administrative), matériels et financiers nécessaires. Il est ainsi prévu réglementairement que « les institutions dont relèvent les établissements utilisateurs allouent aux comités d'éthique les moyens humains et matériels de fonctionnement nécessaires pour réaliser les évaluations éthiques des projets qui leur sont soumis. » (Arrêté, Art. 3)

Le travail des comités doit être aussi facilité par une simplification des procédures administratives, notamment une réduction de la complexité des demandes d'autorisation de projet. Il importe de rappeler ici que les membres de comités d'éthique sont volontaires, souvent en remplacement ou en sus de leurs tâches habituelles dans leurs entreprises, et ne reçoivent pas de rémunération spécifiquement attachée à cette mission (Charte nationale). Pour autant, ils exercent une mission réglementaire indispensable au bon fonctionnement des institutions et aux progrès de la santé des humains, des animaux et de l'environnement, et il est légitime que leur contribution soit reconnue par ces mêmes institutions. La reconnaissance passe d'abord par l'attribution à chaque membre de comité d'une lettre de mission officialisant sa participation et définissant son rôle dans le comité. Ces lettres de mission existent déjà dans certains comités et des modèles sont en développement pour leur généralisation. En outre, la participation aux travaux des comités d'éthique doit être valorisée par sa prise en compte dans l'activité professionnelle et la progression dans les carrières pour les personnes employées par les tutelles impliquées. Une réflexion est nécessaire pour établir des règles concernant les personnes extérieures, en particulier parmi les vétérinaires et les non-spécialistes, compétences les plus difficiles à recruter.

Parmi les 66 comités (sur 85) déclarant avoir des moyens humains, 50 indiquent que c'est un membre du comité (en grande majorité les président.es et/ou vice-président.es) qui assure la gestion administrative et 26 comités déclarent disposer d'un secrétariat spécifique assuré par une personne non membre du comité pour s'occuper de la gestion administrative. La quotité de travail consacrée par ces dernières va de 1 à 100 %.



Les moyens financiers permettent aux comités de couvrir les frais de fonctionnement et en particulier les déplacements des membres et leur participation aux réunions liées à leur activité, telle que la réunion annuelle des présidents de comités d'éthique organisée par le ministère de la recherche depuis 2010. Ils sont également importants pour permettre aux comités de remplir leur rôle dans la promotion des principes éthiques.

Vingt-sept comités estiment manquer de moyens humains et 26 de moyens financiers pour fonctionner correctement. Si seulement 24 comités ont sollicité leurs institutions, on peut estimer que c'est aux institutions opératrices de recherche de se préoccuper du bon fonctionnement d'instances (i.e. les comités) essentielles aux activités des établissements utilisateurs dont elles sont les tutelles. À ce titre, la réglementation leur impose d'allouer tous les moyens nécessaires aux comités leur permettant de remplir leurs missions. La situation est d'autant plus délicate pour les comités à tutelles multiples ; plus de la moitié des comités multi-institutions (30/57) déclare une absence d'équilibre dans la participation des institutions aux moyens du comité. Il conviendra de formaliser le mode d'interaction des comités avec leurs tutelles, par exemple par la mise en place d'une instance de concertation, ainsi que le mode de répartition des moyens attribués au comité, par exemple selon le nombre de demandes d'autorisation de projet instruites par le comité pour chacune des tutelles.

Indépendance et impartialité

L'indépendance des évaluations est assurée par l'absence de conflits d'intérêt dans l'accomplissement des tâches prévues par le comité, c'est-à-dire dans l'évaluation éthique. « **Tout membre d'un comité d'éthique en expérimentation animale ne peut participer à une délibération à laquelle il est intéressé soit en son nom personnel, soit comme mandataire, à peine de nullité de la délibération.** » (Art. R214-118 du CRPM).

Pour limiter les possibles liens d'intérêt, le Comité national a recommandé que les comités d'éthique soient rattachés à plusieurs établissements utilisateurs appartenant eux-mêmes à plusieurs institutions⁹. Cette diversité permet d'impliquer dans chaque évaluation des membres qui ne sont pas directement reliés au projet évalué ; elle permet aussi des regards croisés au sein du collectif d'évaluation. Ces critères ont été pris en compte dans le processus d'agrément des comités et, en 2022, 89 % des demandes d'autorisation de projet ont été traitées par des comités multi-établissements utilisateurs et multi-institutions. Cependant, cette diversité peut avoir des limites. Outre la diversité des domaines scientifiques et des approches expérimentales concernés qui risque de limiter les compétences des membres du comité, des problèmes de gestion peuvent se présenter avec l'augmentation du nombre des interlocuteurs, comme évoqué ci-dessus.

Fonctionnement des comités d'éthique

Demandes d'autorisation de projet

Chaque comité dispose d'un règlement intérieur. La plupart des comités fonctionnent avec des rapporteurs chargés de l'analyse approfondie de la demande, suivie d'une présentation en séance plénière ou en sous-comité, elle-même suivie d'une décision collégiale sur l'acceptabilité du dossier. Le fonctionnement du système de revue éthique consiste en des échanges entre le comité et l'auteur du projet pour y apporter les modifications nécessaires à sa recevabilité réglementaire et éthique, ce qui explique le niveau élevé d'avis favorables après ces échanges et les modifications apportées au projet (dans 87,9 % des cas), alors que peu de projets sont acceptés en première instance (8,7 %). Les projets avec avis favorable sont ensuite autorisés par le ministère et leur résumé non technique est déposé sur la base de données européenne ALURES²³.

Le délai d'évaluation des demandes d'autorisation de projet est souvent l'objet de critiques. « **La décision concernant une autorisation de projet est notifiée au plus tard huit semaines après la réception de la demande complète et correcte. Ce délai inclut celui de l'évaluation éthique du projet qui ne peut être supérieur à sept semaines** » (Art. R214-125 du CRPM). « **Le silence gardé pendant un délai de huit semaines par le ministre chargé de la recherche sur une demande d'autorisation d'un projet (...) vaut décision de rejet** » (Art. R214-122-1 du CRPM). On constate un non-respect de ce délai réglementaire de sept semaines imparti à l'évaluation du projet pour un nombre important de dossiers (48%). Les causes de ces retards de traitement sont variables et peuvent résulter en partie d'un niveau

23- https://environment.ec.europa.eu/topics/chemicals/animals-science/statistics-and-non-technical-project-summaries_en#statistical-database



d'exigence des critères d'évaluation impliquant un nombre d'échanges conséquents, ou en partie de multiplication de questions secondaires et pas forcément liées à la protection des animaux. En effet, les allers-retours multiples comités-demandeurs sont pratiqués par 82 comités. Parmi ceux-ci, 18 comités ont indiqué un nombre d'allers-retours de 2 à 15. Toutefois, le bilan d'activité montre aussi que la procédure de soumission devrait être mieux formalisée et harmonisée entre les comités pour assurer plus de rigueur dans la tenue du délai réglementaire pour l'évaluation éthique. Ainsi, le dépôt du projet sur la plateforme dédiée du ministère devrait être concomitante avec sa soumission au comité d'évaluation et le nombre d'allers-retours entre le demandeur et le comité devrait être limité. De plus la plateforme devrait être systématiquement utilisée pour tracer les échanges entre le demandeur et le comité afin que le ministère puisse revenir sur la nature des échanges et des délais à tous moments. Le classement en « non conforme » des demandes devrait être argumenté par le CEEA (non-conformité aux critères de l'évaluation ou dépassement de délai fixé entre le comité d'éthique et le demandeur). Il est également incontournable de considérer l'adéquation entre les moyens alloués aux comités et la charge administrative qui leur incombe. En 2022, 2 038 membres ont évalué 2 714 demandes d'autorisation, soit 1,3 demande par membre, mais plus en pratique si l'on considère qu'au moins deux membres sont rapporteurs de chaque projet, et que chaque compétence doit s'exprimer sur chaque dossier (Recommandation du Comité national). Réduire la charge administrative en simplifiant les démarches, sans nuire à la protection des animaux, est une alternative possible à explorer.

Les comités doivent aussi statuer sur les demandes de modification de projet déjà autorisé, lorsque la modification envisagée par le scientifique pourrait avoir une incidence négative sur le bien-être des animaux (Art R214-126 du CRPM, 349 dossiers en 2022).

Appréciations rétrospectives

Les comités doivent mener des appréciations rétrospectives pour les projets utilisant des primates ainsi que ceux impliquant au moins une procédure expérimentale de classe de gravité sévère (art. R214-120 du CRPM). Ces appréciations rétrospectives servent de retour d'expérience dans une perspective d'amélioration continue en termes de 3R. Elles ne sont pas prévues réglementairement pour les projets n'impliquant pas de primates et ne comprenant que des procédures légères, et elles sont laissées à l'appréciation du comité d'éthique pour les projets contenant une procédure de gravité au plus modérée (en cas de doute entre la classe modérée et sévère). Au cours de l'année 2022, 375 appréciations rétrospectives ont été réalisées à l'issue de projets autorisés antérieurement et 588 appréciations rétrospectives ont été prévues et ont figuré sur les autorisations délivrées par le ministère. Pour que cette démarche soit mieux exploitée, le Comité national a mis en place un groupe de travail pour en formaliser le protocole, en accord avec la réglementation (article 7 de l'arrêté précité), et permettre de centraliser les résultats qui pourront ensuite être partagés²⁴.

Actions 3R

La plupart des comités (64) ont répondu avoir organisé des manifestations de formation à destination des utilisateurs. Cela représente 451 actions de sensibilisation à l'éthique et aux 3R menées pour 20 169 personnes concernées au cours des trois dernières années. Il faut souligner que ces manifestations ont le mérite d'élargir substantiellement l'offre de formations, permettant l'indispensable maintien des compétences des personnels utilisateurs (il est prévu réglementairement 21 heures de formation continue par période de 6 années consécutives).

CONCLUSION

Les comités d'éthique en expérimentation animale ont une place centrale dans le dispositif de recherche, de santé, de production et d'enseignement impliquant des animaux vivants. Ce sont en effet les structures réglementairement responsables de l'évaluation des projets, le ministère chargé de la recherche étant l'autorité compétente pour leur autorisation. Les bilans d'activité établis par le CNREEA permettent de dresser un panorama du dispositif en place. Plus de 2 000 acteurs sont impliqués dans 87 comités répartis sur tout le territoire (bilan 2022). Le dispositif est fonctionnel mais plusieurs voies de progrès ont été identifiées par le CNREEA. Les comités sont très hétérogènes en taille et en activité, résultat de l'historique de leur formation (voir l'article de Virginie Vallet). Un regroupement

24- <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2024-07/avis-sur-l-appr-ciation-r-trospective-des-projets-impliquant-des-animaux-des-fins-scientifiques-valid-le-4-juillet-2024--33863.pdf>



de comités à faible activité a déjà été entrepris et l'homogénéisation devrait se poursuivre. La représentation au sein des comités des différentes 'compétences' prévues par les textes est très variable, ce qui peut limiter la collégialité des évaluations. Il s'agit en particulier d'encourager la participation des vétérinaires, des personnes chargées des soins aux animaux et des 'personnes non spécialisées dans les questions relatives à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques' dont le profil mérite d'être précisé. L'une des voies d'action est la reconnaissance formelle du travail accompli au sein de ces structures, laquelle reconnaissance peut être variable selon le statut des différents membres. Plusieurs procédures doivent être mieux formalisées pour gagner en efficacité, avec un souci général de simplification des procédures tout en respectant un cadre réglementaire contraignant. Il s'agit en particulier de la gestion des demandes d'autorisation de projet sur la plateforme dédiée du ministère chargé de la recherche, des relations entre les membres des comités et les porteurs de projets, de la réalisation des appréciations rétrospectives. Au-delà des comités d'éthique, ces améliorations sont en grande partie de la responsabilité du ministère chargé de la recherche. Les organismes de tutelle des établissements utilisateurs rattachés à un comité ont à charge d'allouer aux comités les moyens nécessaires à l'exercice de leur fonction. Les bilans réalisés montrent que la relation avec les tutelles peut être difficile, en particulier lorsque leur nombre augmente pour un même comité. La formalisation des rapports entre tutelles et comité est une priorité pour que les comités puissent assurer de façon satisfaisante leur activité réglementaire, indispensable au bon fonctionnement des établissements utilisateurs qui dépendent de ces tutelles.

REMERCIEMENTS

Tous les membres des comités d'éthique, pour leur dévouement dans l'évaluation éthique des projets et leur contribution efficace aux questionnaires qui leur ont été soumis pour l'établissement des bilans annuels.

Tous les membres du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA)

Tous les membres de la cellule chargée de l'autorisation de projets utilisant des animaux à des fins scientifiques au ministère chargé de la recherche (cellule AFIS de la Direction générale de la recherche et de l'innovation).

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES

- Marano F, Hubert P, Geoffroy L, Juin H. Quelles alternatives en expérimentation animale ? Versailles : Éditions Quæ, 2020.
- Russell WMS, Burch RL. The principles of humane experimental technique. London: Methuen & Co.

1959. Wheathampstead (UK): Universities Federation for Animal Welfare (réimprimé en 1992).

<https://caat.jhsph.edu/the-principles-of-humane-experimental-technique/>

- Vallet V. Les comités d'éthique en expérimentation animale : historique et réglementation. Bull. Acad. Vét. France, 2024.

