



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Académie nationale de Pharmacie
Santé Publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé et environnement



29 juin 2017

Protection des animaux utilisés à des fins scientifiques

À propos de la révision 2017 de la Directive 2010/63/UE

Les progrès scientifiques et médicaux ont nécessité et nécessitent encore le recours à l'expérimentation animale. Néanmoins la question s'est posée à juste titre de la légitimité de cette expérimentation compte tenu du respect dû aux animaux, êtres sensibles, et qui est un enjeu éthique majeur.

Des voix se sont élevées pour remettre en question tout ou partie de l'expérimentation animale en Europe et se sont adressées dans ce but par une pétition à l'Union européenne^I, dont la Directive 2010/63/UE, relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques^{II} stipule dans son article 58 qu'elle doit être réexaminée au plus tard le 10 novembre 2017.

C'est dans ce contexte que les quatre académies signataires, après une réflexion commune sur cette question, proposent l'analyse qui suit, assortie de recommandations.

1- L'importance du progrès scientifique et médical

1-1- La recherche scientifique, fondamentale et appliquée, est un enjeu majeur pour nos sociétés. De nombreuses maladies humaines et animales sont encore mal comprises et demeurent des défis en santé publique. La recherche de nouveaux tests diagnostiques est nécessaire, et il est essentiel, pour de très nombreuses maladies, de trouver de nouveaux médicaments, voire de nouvelles stratégies thérapeutiques. C'est le cas, par exemple, des maladies infectieuses émergentes, des maladies génétiques, des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, des cancers, de certaines maladies chroniques telles que les maladies métaboliques (obésité, diabète) et des maladies inflammatoires, dont la fréquence ne cesse de croître dans le monde. La protection de l'environnement est également un des défis majeurs auxquels sont confrontées nos sociétés. Parallèlement, et en amont de ces enjeux, il est nécessaire de maintenir un haut niveau de recherche fondamentale, indispensable au progrès des connaissances et au développement de recherches appliquées originales et de grande portée. La réponse à ces défis exige d'utiliser des approches expérimentales variées parmi lesquelles l'expérimentation animale apporte une contribution encore irremplaçable.

1-2- La mise sur le marché des nouveaux médicaments repose sur les essais thérapeutiques contrôlés réalisés chez l'homme. Ces essais ne peuvent être engagés sans des études préalables portant notamment sur les mécanismes d'action, l'efficacité et les éventuels effets indésirables, lesquelles ne peuvent être réalisées que chez l'animal, à défaut d'autres approches. Il serait éthiquement inconcevable et contraire à tous les traités internationaux, de remplacer l'expérimentation animale par l'expérimentation sur l'homme, même chez des volontaires. Les études de phase I chez l'homme restent nécessaires mais exposent à d'autant moins de risques qu'elles sont précédées d'études réalisées chez

^I L'Initiative Citoyenne Européenne (ICE) « Stop vivisection ».

^{II} <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32010L0063>

l'animal. Ces dernières ne permettent pas d'exclure complètement la survenue d'effets indésirables chez l'homme mais elles en réduisent considérablement le risque. De même, la recherche d'effets toxiques de certaines molécules sur le développement fœtal, récemment apparus au premier plan de l'actualité, doit passer par l'expérimentation animale, car elle est inenvisageable directement chez la femme enceinte. Ces commentaires s'appliquent également aux produits de la biotechnologie, à la thérapie génique et cellulaire et à certains dispositifs médicaux (par exemple les valves cardiaques et les pacemakers). Enfin, on ne pourra pas non plus se passer du recours à l'animal pour la mise en œuvre de méthodes expérimentales rigoureuses permettant d'**identifier les facteurs environnementaux susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la santé de l'homme**. En effet, si les études épidémiologiques sont privilégiées à juste titre, elles sont insuffisantes en soi et doivent être complémentées par des études chez l'animal pour confirmer la cause et explorer les mécanismes sous-jacents et leur éventuel impact sur la descendance.

1-3- L'indépendance de l'Europe dans le domaine de la recherche demeure un enjeu stratégique, évitant que notre santé et celle des générations futures soient dépendantes de pays tiers et que nos chercheurs, voire certains de nos centres de recherche, soient conduits à se délocaliser vers des pays où la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques ne fait pas l'objet de règles de bonnes pratiques techniques, scientifiques et éthiques aussi strictes et rigoureuses qu'en Europe. Ce risque est déjà une regrettable réalité, comme en attestent les relocalisations et les nombreuses sous-traitances. Il convient donc de veiller à ce que la recherche européenne ne s'affaiblisse pas, dans un environnement international toujours plus concurrentiel.

2- La transposition à l'homme des résultats acquis chez les animaux

Il est erroné d'affirmer l'inutilité de l'expérimentation animale au prétexte que les hommes et les animaux diffèrent physiologiquement. Certes, aucune espèce animale n'est identique à l'homme mais rappelons, entre autres, la grande similitude entre les cartes génétiques et les fonctions organiques communes à toutes les espèces de mammifères, y compris l'espèce humaine, ainsi que les nombreux exemples où la recherche expérimentale a conduit à des applications essentielles chez l'homme (vaccins, transplantation d'organes, maladies métaboliques, etc.). À ce titre encore, la transmission transgénérationnelle de certains caractères ou maladies, dont on reconnaît l'importance, ne peut être étudiée que chez des animaux dont le cycle de reproduction est court, comme la souris (5 à 6 générations par an).

Il convient de rappeler enfin que l'expérimentation animale porte sur **un grand nombre d'espèces**, pour l'essentiel des rongeurs, mais aussi des invertébrés. Le recours à des animaux plus proches de l'humain, tels que des mammifères domestiques ainsi que certains primates, élevés dans ce but, demeure exceptionnel mais ne peut être exclu dans certains cas. Cette expérimentation est également indispensable au progrès de la zootechnie et des soins vétérinaires.

3- Les méthodes substitutives

Les méthodes substitutives à l'expérimentation animale, *in vitro* ou *in silico*, sont déjà largement utilisées dans tous les cas où il est scientifiquement possible d'y avoir recours. Les personnes les mieux informées de l'utilité de ces méthodes sont les chercheurs, qui pour la plupart, les développent eux-mêmes et favorisent spontanément leur utilisation pour des raisons scientifiques, éthiques et économiques. Par exemple, les organoïdes (cultures cellulaires en 3 dimensions) développés à partir de cellules souches, permettent d'étudier des processus biologiques fondamentaux d'un organe mais aussi de simuler un organe pathologique grâce à des techniques de modification génétique. Un autre exemple est l'utilisation de puces microfluidiques (*Organ-on-a-Chip*) simulant non seulement l'activité biologique d'un

organe mais aussi les contraintes mécaniques (pression artérielle des flux sanguins, interface entre capillaire et alvéole dans le poumon...) auquel il est soumis.

Les méthodes substitutives ont permis une réduction du nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques, comme en témoignent les statistiques de l'Union européenne^{III}. Mais, contrairement à certaines affirmations, elles ne permettraient pas, seules à l'heure actuelle, d'apporter des réponses pertinentes aux nombreuses questions encore sans réponse en matière de compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies, d'identification ou d'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de nouveaux traitements. À ce jour, aucune méthode substitutive connue ne permet de comprendre la globalité des interactions existant entre les organes au sein d'un même individu ou de reproduire les différentes fonctions d'un même organe. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire d'avoir recours à l'animal dans son intégralité et sa complexité. Parmi de nombreux exemples illustrant cette nécessité, on peut citer la plupart des recherches qui concernent la neurobiologie (par exemple le sommeil et le stress), l'immunothérapie des cancers, laquelle est sur le point de transformer le pronostic de nombreux cancers, notamment du poumon, la détermination de véritables liens de causalité entre le microbiote intestinal et certaines maladies, la programmation anténatale des phénotypes et les mécanismes épigénétiques sous-jacents, le développement des programmes de greffes de cellules et d'organes, la recherche sur la thérapie génique ou l'édition des gènes qui pourrait à terme permettre de guérir certaines maladies génétiques...

4- Le respect des règles éthiques

La règle des « 3R » – Remplacer, Réduire, Raffiner (pour « améliorer ») –, selon les termes utilisés par W.M.S. Russel et R.L. Burch en 1959, et inscrite dans la Directive 2010/63/UE. Elle constitue un des principes éthiques à la base de cette réglementation et est la traduction réglementaire des bonnes pratiques dans l'utilisation de l'animal en recherche, anticipées par les scientifiques eux-mêmes, qui illustrent en cela la phrase de Jean Bernard : « Tout ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ». Cette règle est entendue, selon les termes-mêmes de la Directive, comme un principe d'optimisation visant à limiter à l'indispensable, à la fois le nombre des animaux utilisés et les contraintes qui leur sont appliquées (art. 4 : [...] *Les États membres veillent à ce que le nombre d'animaux utilisés dans un projet soit réduit au minimum sans compromettre les objectifs du projet.*). Dans cet esprit, les chercheurs s'efforcent d'élargir cette règle en améliorant la reproductibilité des expériences qu'ils conduisent et en organisant la réutilisation des données obtenues chez l'animal par le recours à la protéomique, aux conservatoires (*bio-banking*) et aux méta-analyses. Des infrastructures nouvelles de coordination et de mutualisation des moyens techniques sont ainsi à même de produire des modèles utilisables par l'ensemble de la communauté scientifique, évitant ainsi les expériences redondantes. En outre la bientraitance des animaux garantit également la pertinence physiologique et la fiabilité des observations scientifiques.

Conclusion

Le recours à l'animal à des fins scientifiques demeure actuellement indispensable tant en recherche fondamentale qu'en recherche médicale :

- pour améliorer la connaissance fondamentale en tant que telle – dont la valeur intrinsèque doit être rappelée comme élément de culture et de progrès – et appréhender la complexité des mécanismes physiopathologiques et les interactions qui régissent les différents niveaux de complexité des organismes vivants - molécule, cellule, organe, organisme, relations entre les organismes ;

^{III} Rapports de l'Union européenne sur l'utilisation d'animaux dans un but scientifique (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/reports_en.htm).

- pour atteindre les progrès attendus par notre société en matière de médecine de l'homme et en médecine vétérinaire (animaux de compagnie, animaux d'élevage et animaux sauvages, protégés ou non) ;
- pour assurer la qualité et la sécurité des productions animales ;
- pour acquérir les données indispensables à la mise en œuvre des méthodes du futur, associant les approches *in vivo*, *in vitro* et *in silico* dans le cadre de stratégies combinatoires qui peuvent désormais s'appuyer sur la bio-informatique.

Le recours à l'animal n'est acceptable aujourd'hui que dans la mesure où les règles éthiques d'utilisation des animaux, telles qu'elles ont été énoncées dans différentes chartes portant sur les obligations de l'expérimentateur, sont scrupuleusement respectées. La directive 2010/63/UE, qui exige des chercheurs le respect de règles strictes en matière de protection et de bien-être animal, place les pays de l'Union européenne au plus haut niveau réglementaire mondial de protection et de respect des animaux.

Recommandations

Considérant qu'il serait impossible, actuellement, de s'affranchir du recours à l'animal à des fins scientifiques, les quatre académies signataires recommandent :

- de renforcer la vigilance sur l'application des textes imposant de ne recourir aux animaux à des fins scientifiques que dans le respect strict du cadre réglementaire et éthique formalisé par la Directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, en particulier la Règle des « 3R » (Remplacer – Réduire – Raffiner) qui en est un des fondements ; de même, de n'utiliser des animaux à des fins scientifiques ou éducatives qu'en l'absence de méthode substitutive pertinente et ce, après avis d'un comité d'éthique ;
- de soutenir sans réserve les objectifs d'amélioration continue du bien-être des animaux utilisés dans les protocoles scientifiques, en intégrant les développements les plus récents en matière de méthodes substitutives validées ;
- d'éviter d'alourdir les contraintes, notamment administratives, imposées à la recherche européenne, tout en appliquant rigoureusement la Directive 2010/63/UE, unanimement appliquée dans les laboratoires européens de recherche ;
- de réexaminer en vue de les alléger chaque fois que cela est possible, les procédures réglementaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, à la lumière des progrès scientifiques récents, afin de limiter le recours à l'expérimentation animale, et de résolument favoriser l'émergence en France d'une recherche active en sciences réglementaires, comme le font déjà d'autres agences du médicament (Canada, États-Unis, Japon), action que l'Agence européenne du médicament tente de promouvoir.
- d'être prêt à répondre de façon explicite et pédagogique aux personnes, physiques ou morales, ayant manifesté des inquiétudes sur l'utilisation de l'expérimentation animale.