

Expérimentation animale en Europe : Quelles alternatives ? Quelle éthique ? Quelle gouvernance ?

Résumé du rapport réalisé au nom de l'OPECST
par MM. Michel Lejeune et Jean-Louis Touraine, députés

L'OPECST a été saisi, par le Bureau de l'Assemblée nationale, d'une étude sur « *les principes applicables à l'expérimentation animale et les méthodes alternatives à celle-ci* ». Confiée à MM. Michel Lejeune et Jean-Louis Touraine, députés, l'étude a été réalisée, alors que la directive de 1986 définissant les conditions d'utilisation des animaux à des fins expérimentales et scientifiques dans l'Union européenne est en cours de révision.

Contexte et problématiques de l'étude

En Europe, les principes applicables à l'expérimentation animale sont définis par une directive de 1986 qui décline la règle des 3R, établie par deux scientifiques britanniques en 1959 : le remplacement des expériences sur les animaux par des méthodes de substitution lorsqu'elles existent, la réduction du nombre d'animaux utilisés, et le « raffinement », visant à limiter la douleur subie par l'animal et assurer son confort.

Si les principes des 3R sont largement reconnus au plan international, diverses interprétations leur sont données. Pour certains, les 3R doivent s'appliquer au niveau global, pour d'autres leur mise en oeuvre doit être assurée au niveau de chaque protocole.

Plusieurs évolutions se sont produites récemment au niveau européen et au plan national.

Le 5 novembre 2008, la Commission européenne a publié une proposition de révision de la directive de 1986, révision qui avait été annoncée dès 2001 et souhaitée par le Parlement européen. En mai 2009, celui-ci a, avant son renouvellement, adopté divers amendements. Des négociations sont en cours pour parvenir à un compromis, la Présidence suédoise souhaitant aboutir à un accord avant la fin de l'année.

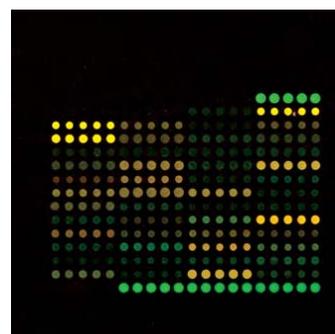


Source : Home Office - Rapport annuel 2008

Au niveau national, à la suite des rencontres « Animal et société », organisées à l'initiative du Président de la République, et du Grenelle de l'environnement, mais aussi dans la perspective de l'adoption de la nouvelle directive déposée sous Présidence française, plusieurs initiatives ont été prises : un groupement d'intérêt scientifique pour le développement des méthodes alternatives a été créé et chargé d'établir un état des lieux de ces méthodes ; le comité national de réflexion éthique en expérimentation animale, créé en 2005, a publié une charte

de l'expérimentation animale ; une expertise collective sur la douleur de l'animal a été demandée par les pouvoirs publics ; une étude a été engagée sur l'enseignement et l'expérimentation animale.

L'utilité de l'expérimentation animale est très largement reconnue, tant dans le domaine de la recherche biomédicale, que pour assurer la sécurité des produits mis sur le marché. En revanche, deux revendications fortes émergent : limiter le plus possible les dommages causés aux animaux et développer des méthodes de substitution.



Recherche de gènes de la douleur
Source : Fondation Recherche 3R

L'adoption de la directive de 1986 a constitué un progrès, tant sur le plan scientifique que sur plan éthique, et sa révision est attendue, pour parvenir à une meilleure harmonisation, prendre en compte l'évolution des connaissances et les progrès technologiques, favoriser l'attractivité scientifique de l'Europe et la mobilité des chercheurs en son sein, améliorer l'image de l'expérimentation animale auprès du public européen de plus en plus soucieux du « bien-être animal ». Plusieurs dispositions proposées par la Commission européenne ont cependant suscité de fortes inquiétudes au sein de la communauté scientifique, comme du monde industriel.

Le niveau d'exigences défini en Europe génère des coûts et est susceptible d'allonger les délais ; les restrictions édictées à l'encontre de certaines recherches réduisent d'autant les activités de recherche et les activités industrielles. Les standards n'étant pas harmonisés au niveau international, le risque d'une délocalisation de ces activités existe et un équilibre doit donc être recherché entre l'UE et les autres régions du monde.

Un équilibre entre les différentes exigences des citoyens doit également être recherché : exigence en matière de santé et de sécurité des produits, qui mobilise le potentiel de recherche biomédicale européen et les agences sanitaires, d'une part, et exigence en matière de bien-être animal, d'autre part.

Une mise en œuvre progressive est également nécessaire pour la mise aux normes des installations qui améliorera les **conditions de travail** des chercheurs et des personnels, pour le développement de **méthodes alternatives**, qui ne peuvent être introduites à marche forcée, pour la définition de **stratégies d'élevage** prenant en compte les préoccupations du public et les besoins d'approvisionnement, pour parvenir à une meilleure **valorisation des données issues des expériences** menées sur les animaux.



Les chercheurs placent un souris sous anesthésie dans un appareil d'IRM. L'IRM permet dans certains cas de réduire de 90% le nombre d'animaux utilisés dans une expérience.

Source : Fondation Recherche 3R

Divers thèmes essentiels restent par ailleurs en marge de la directive : le rôle des personnels, la formation, la communication vis-à-vis du grand public, la protection des chercheurs et des personnels, l'organisation des animaleries, la recherche de méthodes de substitution et leur validation.

recherche de méthodes de substitution et leur validation.

Quelles alternatives ?

Actuellement quelque 12,1 millions d'animaux sont utilisés à des fins scientifiques ou expérimentales en Europe ; 77,5% sont des rongeurs et environ 12 000 primates sont utilisés. Les statistiques mises à la disposition du public, qui ne sont pas assorties de commentaires explicatifs, ni étayées d'analyses rétrospectives ou prospectives, ne sont guère harmonisées en Europe. Par ailleurs, on ne dispose pas de statistiques officielles au niveau international.

Les pouvoirs publics se montrent vigilants quant à l'évolution de ce nombre pour plusieurs raisons. D'une part, l'utilisation d'animaux à des fins expérimentales est coûteuse ; elle exige des installations adaptées et un personnel qualifié. D'autre part, les associations de protection des animaux voient dans l'évolution du nombre d'animaux utilisés un critère d'effectivité des politiques publiques mises en œuvre pour réguler l'expérimentation animale.

C'est pourquoi, au niveau européen, dans le cadre des différentes réglementations adoptées, et au niveau national, notamment dans le cadre du Grenelle de l'environnement, le développement de méthodes de substitution est prôné. Ce développement est d'autant plus nécessaire, que plusieurs indices laissent présager **une augmentation du nombre d'animaux utilisés**.

L'utilisation de modèles transgéniques, la mise en œuvre du règlement REACH, en dépit des mécanismes mis en place visant à favoriser le partage de données et limiter le nombre d'essais, le besoin de trouver de nouveaux traitements et d'assurer une meilleure sécurité des produits, avec de nouveaux tests sur les perturbations endocriniennes ou la toxicité reproductive, constituent les principaux facteurs de cette augmentation. A ces facteurs, paradoxalement, s'ajoutent les modifications introduites par la proposition initiale de révision de la directive étendant le champ de la réglementation à certains invertébrés et certaines formes larvaires ou embryonnaires, lesquelles, de surcroît, sont souvent utilisées comme modèles alternatifs.

Face à cette situation, peu d'avancées ont été proposées par la Commission européenne dans sa proposition de révision. La seule innovation a consisté à prévoir la création dans chaque Etat membre d'un laboratoire de référence, tel qu'il en existe en Allemagne (ZEBET). Le Parlement européen a, quant à lui, préféré élargir le rôle du CEVAM (centre européen de validation des méthodes alternatives), en dépit des réserves émises à l'encontre de son fonctionnement actuel.

A ce jour, **peu de méthodes de substitution ont été validées**. Dans le domaine des produits chimiques, y compris les cosmétiques, seule une quinzaine de méthodes a été validée par l'OCDE ; elles concernent cinq types de tests de toxicité : mutagénèse, corrosion cutanée, absorption cutanée, phototoxicité et irritation cutanée (en cours).

Deux obstacles ont pu être identifiés, tels que l'absence de réelle stratégie coordonnée de remplacement au niveau européen, liée en partie à la faible mobilisation des Etats, et la lourdeur des procédures de validation au niveau international qui conditionnent la reconnaissance mutuelle des tests. S'agissant des financements, dans le cadre des PCRD, 150 millions d'euros ont été alloués au développement de méthodes alternatives depuis 20 ans ; en juillet dernier un partenariat a été conclu entre la Commission et l'industrie cosmétique (la COLIPA), d'un montant de 100 millions d'euros sur 5 ans, afin de développer de nouvelles méthodes de substitution, notamment dans le domaine de la toxicité systémique, afin de préparer l'échéance de 2013 prévue par la « directive cosmétiques » qui interdit l'utilisation d'animaux pour tester les produits cosmétiques mis sur le marché européen.

Le faible nombre de méthodes de substitution validées aujourd'hui ne doit cependant pas occulter les progrès réalisés en matière d'**optimisation des protocoles**, qui s'inscrit dans une logique de réduction.

Si depuis 1986, le nombre d'animaux utilisés a fortement diminué jusqu'à ces dernières années, cela résulte de l'utilisation généralisée de diverses technologies qui, sans remplacer l'animal, ont réduit le nombre d'animaux utilisés dans chaque procédure : les technologies *in vitro*, l'imagerie, le criblage haut débit, la modélisation mathématique. Les efforts se poursuivent dans ce domaine, de façon spontanée. Mais l'utilisation de modèles animaux reste encore aujourd'hui une nécessité.

Ces évolutions sont malheureusement peu connues du grand public et il faut désormais cesser d'affirmer que le nombre d'animaux va diminuer, ne plus opposer les techniques *in vitro* et *in vivo*, alors que ces dernières reposent largement sur l'animal et que ces technologies sont complémentaires, et ne plus laisser accroire que l'on peut décréter le développement de méthodes de substitution. En revanche, il convient d'étudier les perspectives offertes par ces techniques secteur par secteur et test par test, tout en valorisant davantage les données issues des expériences sur les animaux.

Quelle éthique ?

A côté de la réduction du nombre d'animaux utilisés dans les procédures et du remplacement de l'utilisation des animaux par les méthodes de substitution disponibles, le « raffinement » vise à limiter les dommages causés à l'animal. Sur le plan réglementaire, ce principe, qui répond à des objectifs éthiques et scientifiques, la contrainte s'exerçant sur l'animal pouvant fausser les résultats, trouve sa traduction dans deux types de dispositions : celles définissant les conditions d'hébergement des animaux de laboratoires, et celles, essentielles, relatives aux soins délivrés aux animaux.

En matière d'hébergement, la directive de 1986 fait référence aux recommandations fixées par le Conseil de l'Europe qui ont fait l'objet d'une actualisation en 2006, avalisée par la Commission européenne en 2007. Tous les pays européens n'ont pas adapté leurs installations. La proposition de révision,



Source : APBI - Biosciences Federation

qui vise notamment à donner un caractère obligatoire à ces recommandations soulève divers problèmes, notamment les délais de mise aux normes, laquelle pèse directement ou indirectement sur les budgets de recherche.

En matière de soins, la directive de 1986 comporte une série de dispositions destinées à limiter les dommages causés aux animaux : utilisation d'animaux les moins sensibles, choix des procédures les moins douloureuses, observation régulière, recours systématique à l'anesthésie ou aux analgésiques, euthanasie des animaux lorsque les points limites sont atteints, limitation des possibilités de réutilisation des animaux.

La proposition de révision a, dans ce domaine, introduit de nouvelles dispositions jugées positives telles que le renforcement du rôle dévolu aux vétérinaires, et l'introduction d'une échelle de sévérité. Mais, la base scientifique, comme l'intérêt au regard du bien-être des animaux, de diverses mesures sont contestés.

Le Parlement européen a adopté plusieurs amendements visant à assouplir les dispositions proposées par la Commission, à juste titre. Les négociations se poursuivent néanmoins sur les conditions de réutilisation des animaux qui pourraient compromettre certaines recherches, et sur la définition des « échelles de sévérité » dont l'application conditionne celle de diverses autres dispositions, notamment en matière de réutilisation.

Au-delà des dispositions actuellement discutées, une attention particulière doit être portée sur différentes questions essentielles, telles que la nécessité de disposer de **travaux scientifiques de très bon niveau sur la douleur** de l'animal de laboratoire, la **formation** des personnels, ou la mise au point d'outils d'**information** adaptés aux différents publics. Les réflexions en cours sont par ailleurs l'occasion de définir des orientations stratégiques pour les **animaleries** elles-mêmes, leur répartition géographique et la mutualisation des équipements, d'imagerie par exemple.

Les difficultés rencontrées résultent en partie de l'absence en Europe de **documents scientifiques de référence** précisant les conditions d'hébergement et de soins. De tels documents existent dans certains pays européens, mais ils ne sont pas harmonisés, ni toujours validés. C'est une différence importante par rapport aux Etats-Unis. D'une certaine façon, on peut penser qu'à défaut de disposer d'un tel document, la Commission européenne a été tentée d'introduire dans la directive et ses annexes des règles de ce type.

Les réactions suscitées par la proposition de révision de la directive ont mis en évidence la nécessité d'organiser des **lieux de débats ouverts**. La création, dans certains pays européens, de comités nationaux d'éthique en expérimentation animale traduit cette préoccupation. Toutefois, tous les pays européens n'en sont pas dotés. Elles ont aussi révélé un profond déficit en matière de communication, dont la communauté scientifique est en partie responsable.

La proposition initiale de révision a en effet provoqué de vives contestations.

Le premier point de friction concerne l'**extension du champ d'application** de la directive (jusqu'à la limite aux vertébrés), à certains invertébrés, et à diverses formes larvaires et embryonnaires. Le Parlement européen a corrigé la plupart de ces dispositions. Mais ces questions pourront se reposer, d'une part parce que les champs des législations relatives à l'expérimentation animale ne sont pas harmonisés en Europe, et, d'autre part, parce que les associations de protection des animaux invoquent dans ce domaine un principe de précaution visant à inclure dans le champ de la protection les espèces et les formes animales présumées ressentir de la douleur.

Le deuxième point de friction concerne les critères pris en compte pour accorder des **règles plus protectrices à certaines espèces**. Dans ce domaine, les arguments scientifiques se mêlent à des préoccupations sociétales, qui méritent tous deux d'être pris en considération, mais qui supposent qu'un consensus soit recherché et qu'un dialogue s'instaure.

L'établissement d'**interdictions générales et de restrictions réglementaires** demeure le principe le plus discuté. Le Parlement européen a tenté de trouver un compromis plus équilibré, et les négociations se poursuivent sur les points les plus litigieux qui concernent les conditions d'utilisation des primates non humains, deux dispositions ayant été introduites par la Commission, l'une visant à ne recourir qu'à des primates issus de primates élevés en captivité (génération F2), l'autre tendant à limiter les recherches et les tests sur les primates à ceux afférents à certaines maladies, débilitantes ou mortelles. Mais ces restrictions concernent aussi les conditions de réutilisation des animaux, selon le degré de sévérité des procédures réalisées.

Les débats en cours montrent la difficulté qu'il y a à concilier des préoccupations très diverses, liées à la santé humaine, au bien-être animal, à la liberté de la recherche et aux contraintes économiques.

S'agissant du recours obligatoire à la **génération F2**, qui vise à interdire l'utilisation de primates non humains capturés dans la nature et qui, pour certaines associations de protection des animaux est destiné à terme à éviter l'utilisation de primates dans les expériences, de multiples interrogations ont immédiatement surgi tant au regard de l'objectif poursuivi d'amélioration du bien-être animal, que de la faisabilité pratique du dispositif envisagé et des répercussions économiques susceptibles d'en résulter. Face à ces objections, le Parlement européen a prévu la réalisation d'une étude d'impact préalable et repoussé les délais de mise en œuvre ; les discussions actuelles portent sur l'ajustement de ces délais en fonction de la remise de l'étude d'impact.

En ce qui concerne les **restrictions édictées quant à l'utilisation de primates non humains**, plusieurs objections ont été formulées. Les effets de telles restrictions soulèvent en effet de multiples interrogations sur l'appréciation du processus de recherche qui ne peut être enfermé dans un cadre pré établi, ni orienté exclusivement par des recherches finalisées, sur le respect des dispositions réglementaires rendant obligatoire l'utilisation de primates pour certains essais, et sur le risque de délocalisation.

Enfin, s'agissant des conditions de **réutilisation des animaux**, des assouplissements sont souhaitables pour ne pas interdire certaines recherches.

Depuis la directive de 1986, les projets sont généralement soumis à un examen éthique, mettant en balance les avantages d'une utilisation des animaux et les inconvénients en résultant pour eux. Cet examen intervient au cas par cas, en prenant en

compte l'espèce retenue, les contraintes imposées, et les moyens mis en œuvre pour les réduire. L'édiction d'interdictions générales ou de res-



Source : NC3Rs

trictions de principe constitue à cet égard un changement important d'approche, qui a été opéré en 2003, lors de l'adoption de la directive « cosmétiques ». Une telle démarche est semblable à celle propre à l'Union européenne.

Quelle gouvernance ?

Dans ce domaine, la directive de 1986 a laissé aux Etats-membres le soin d'opter entre différents systèmes : autorisation ou notification des personnes, des établissements ou des projets. Sur la base de ces dispositions, les Etats ont adopté des systèmes de contrôle et d'autorisation très variables et il est difficile d'affirmer que tel modèle est meilleur qu'un autre. Les systèmes les plus administrés sont parfois les plus contestés par les associations et, apparemment, l'institution de tels systèmes ne constitue nullement un gage de tranquillité publique.

La proposition de révision de la directive de 1986 a introduit diverses dispositions pour encadrer les procédures d'autorisation des établissements, des personnes et des projets, et renforcer le dispositif de contrôle (inspections deux fois par an, dont une inopinée ; contrôle par la Commission européenne des systèmes de contrôle des Etats membres). S'agissant des projets, la proposition de révision les soumet à un système d'autorisation, après évaluation éthique favorable, et sous certaines conditions, prévoit la réalisation d'évaluations rétrospectives, et l'élaboration de résumés non techniques.

Le Parlement européen a allégé sur certains points les procédures de contrôle et soumis les projets classés « modérés » ou « sévères » à un régime d'autorisation.

Le risque d'un allongement des délais et d'un alourdissement de la charge administrative mérite d'être pris au sérieux, car il conditionne la réactivité des organismes de recherche et des entreprises, comme leur compétitivité. C'est pourquoi, dans ce domaine, il est également nécessaire d'introduire plus de flexibilité.

Si le principe de comités d'éthique pluralistes doit être retenu et s'il est nécessaire de soumettre les projets à un système d'autorisation conçu de manière suffisamment souple, en tenant compte, comme l'a fait l'Allemagne, des expériences réalisées en application d'une obligation légale, ou en prenant en considération le « risque » encouru, au regard des espèces utilisées, ou des contraintes imposées aux animaux, s'il convient d'assurer une certaine transparence au sein des systèmes de gestion de l'expérimentation animale, il faut aussi s'assurer que les procédures définies n'entravent pas exagérément ou inutilement les activités de recherche.

Par ailleurs, d'autres questions, non prises en compte dans la proposition de directive, doivent faire l'objet d'un examen attentif par les pouvoirs publics, notamment, l'utilisa-

tion de sondages d'opinion et la protection qu'il convient d'assurer aux personnels contre les agissements inacceptables de groupes extrémistes très minoritaires.

Recommandations

- Aboutir à une révision équilibrée de la directive de 1986 avec une application progressive des nouvelles dispositions, notamment en ce qui concerne les conditions d'utilisation des primates non humains et les règles d'hébergement et de soins, une flexibilité au niveau européen des systèmes administratifs et éthiques étant par ailleurs nécessaire ;

- Accompagner cette révision d'une prise en compte, dans les politiques de recherche et d'innovation, du besoin de perfectionner les méthodes d'expérimentation animale et les modèles animaux, et de développer des méthodes de substitution, les animaleries devant par ailleurs, désormais, trouver leur place dans les stratégies européennes d'équipements de recherche et d'innovation ;

- Soutenir les recherches au niveau européen et au niveau national, sur la base de la constitution d'équipes pluridisciplinaires et partenariales, afin d'améliorer les connaissances sur les animaux de laboratoires, en particulier en matière d'évaluation de la douleur, de concevoir de nouveaux outils prédictifs permettant de réduire le nombre d'animaux utilisés et de remplacer l'utilisation d'animaux, et soutenir les recherches n'utilisant pas d'animaux ;

- Améliorer le fonctionnement du Centre européen de validation des méthodes alternatives (CEVAM), afin d'accélérer et d'intensifier les procédures de validation des techniques de substitution ;

- Créer un Prix prestigieux couronnant les résultats de travaux collaboratifs sur les méthodes alternatives à l'expérimentation animale ;

- Encourager l'échange des résultats et inciter les laboratoires à constituer des systèmes sécurisés de partage de données ;

- Renforcer les dispositifs de formation, en établissant un système d'équivalences au niveau européen, en complétant les modules de formation, en sensibilisant les étudiants, en valorisant le rôle des vétérinaires, en élaborant un guide de soins et de l'utilisation des animaux de laboratoire accessible sur Internet, en créant des chaires d'enseignement en expérimentation animale et méthodes alternatives, en enrichissant les programmes scolaires ;

- Favoriser une meilleure coordination et une meilleure implication des pouvoirs publics, en améliorant les outils statistiques, en assurant une veille juridique, et en définissant de nouvelles stratégies portant sur l'emploi en sciences *in vivo*, la mutualisation des animaleries et de leurs équipements, la validation des méthodes de substitution, en organisant des campagnes d'information et en assurant la protection des chercheurs et des personnels des établissements d'élevage et utilisateurs d'animaux.

- Encourager la communauté scientifique à participer à des actions d'information et de communication sur les conditions d'utilisation des animaux à des fins scientifiques et expérimentales, l'utilité de l'expérimentation animale et les perspectives offertes par le développement de méthodes de substitution.

Décembre 2009