



**Recherche Expérimentale
et Protection
de L'Animal de Laboratoire**

La démarche éthique dans la conception des projets

Guide théorique et pratique



www.opal-association.org



Octobre 2018

~~~

**Collection OPAL**

4, avenue de l'Observatoire  
75006 PARIS

## Avant-Propos

Depuis 1968, l'OPAL fait la promotion de l'éthique en expérimentation pour la protection des animaux de laboratoire et le remplacement de cette expérimentation par des méthodes substitutives. L'OPAL fait aussi la promotion des méthodes alternatives de réduction et de raffinement. Depuis 1968, également, la situation des animaux de laboratoire et de la démarche éthique se sont considérablement améliorées en France et en Europe. Les dernières évolutions ont même été très rapides, suite à l'adoption puis à la transposition de la Directive 2010/63 en droit français en 2013. Il nous a donc semblé intéressant et important de regrouper dans un petit opuscule synoptique les points les plus importants de ces évolutions récentes, en les replaçant dans un contexte rapidement brossé de l'éthique de l'utilisation d'animaux au service de la découverte du fonctionnement des organismes vivants et dans le but de mieux les comprendre et les soigner. Cet opuscule, à destination des concepteurs de projets mais aussi des membres de comités d'éthiques va donc reprendre des textes délivrés par l'OPAL entre 2013 et 2017 sous forme de lettres électroniques, tout en les remettant dans leur contexte, pour montrer rapidement les réalisations de ces dernières années, dont tous les professionnels peuvent être fiers, même si les efforts doivent être maintenus. Il a été rédigé et validé de façon collégiale par les membres du Conseil d'Administration de l'association. L'OPAL n'est qu'un des modestes acteurs de ces transformations, mais elle a contribué depuis longtemps à la promotion de ces valeurs éthiques, et elle a accompagné toutes les évolutions réglementaires. Souhaitons qu'elle puisse le faire encore

longtemps. Ce petit ouvrage est donc bien un manuel pratique d'éthique de terrain écrit dans le but d'aider et de faire progresser les personnes qui conçoivent des projets utilisant des animaux à des fins scientifiques, tant il est vrai que ce progrès ne pourra qu'être bénéfique aux animaux et aux résultats des expériences et recherches.

*Dr Patrick GONIN, Président de l'OPAL*

\*  
\*\*

# Table des Matières

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Avant-Propos .....                                                                                                               | 3  |
| Table des Matières .....                                                                                                         | 5  |
| Abréviations utilisées:.....                                                                                                     | 7  |
| Introduction.....                                                                                                                | 8  |
| Rappels généraux d'éthique dans le contexte des relations<br>Homme-animal .....                                                  | 11 |
| Le statut de l'animal par rapport à l'Homme.....                                                                                 | 16 |
| L'évolution récente de l'animal dans la conscience humaine en<br>Europe.....                                                     | 20 |
| Les comités d'éthique en expérimentation animale dans le monde<br>.....                                                          | 23 |
| La démarche éthique en France, la charte de 2008 révisée en<br>2014.....                                                         | 28 |
| L'autorisation de projet utilisant des animaux à des fins<br>scientifiques .....                                                 | 30 |
| Historique rapide du processus d'autorisation de projet en<br>France depuis février 2013 .....                                   | 33 |
| Présentation de la procédure dématérialisée APAFIS (une<br>présentation plus complète et précise est donnée plus loin).<br>..... | 34 |
| Agréments et procédures : Agrément des établissements par<br>le MAAF.....                                                        | 35 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Les rôles des comités d'éthique, dans l'évaluation éthique réglementaire.....   | 37 |
| Prérogatives des comités .....                                                  | 39 |
| Agréments officiels des comités d'éthiques.....                                 | 40 |
| Publication des résumés non-techniques (RNT) .....                              | 41 |
| La France et la Commission Européenne .....                                     | 42 |
| L'utilisation de la plateforme et des applications APAFiS.....                  | 43 |
| Déclinaison pratique pour les EU.....                                           | 44 |
| Déclinaison pratique pour les comités d'éthique en expérimentation animale..... | 47 |
| Autre fonction de la plateforme : la foire aux questions .....                  | 48 |
| Erreur à ne pas commettre : .....                                               | 48 |
| La rédaction des demandes d'autorisation de projet .....                        | 49 |
| La Réduction dans les demandes d'autorisation de projet.....                    | 64 |
| Le Raffinement dans les demandes d'autorisation de projet....                   | 72 |
| Le futur proche : les 3R en pratique et le 4eme R : la responsabilité.....      | 77 |
| Conclusion .....                                                                | 87 |
| Références .....                                                                | 89 |
| Annexes.....                                                                    | 90 |

\*

\*\*

## Abréviations utilisées:

AERES : Agence d'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur

ANR : Agence Nationale de la Recherche

CEE : Communauté Economique Européenne

CE ou CEEA : Comité d'Ethique en Expérimentation Animale

CNREEA : Comité National de Réflexion Ethique en Expérimentation Animale

DRRT : Délégué Régional à la Recherche et à la Technologie

EU : Etablissement Utilisateur (d'animaux à des fins scientifiques)

IACUC: Institutional Animal Care and Use Committee

MAAF : Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt

MENESR : Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

SBEA : Structure en charge du Bien-Etre Animal

RNT : Résumé Non Technique

UE : Union Européenne

# Introduction

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est bon de rappeler que la recherche scientifique utilisant des animaux, comme beaucoup d'autres domaines de recherche ou d'innovation, est soumise à la concurrence, à la compétition et à la mondialisation. Par ailleurs, et c'est ce qu'on va voir plus loin, tout en faisant partie des domaines qui sont réglementés dans beaucoup de pays, c'est un domaine de questionnement éthique et philosophique (relations Homme-animal, la nature de la vie et les spécificités de la vie humaine et animale). A cet égard, la recherche préclinique ne fait pas partie des parents pauvres de notre époque puisqu'elle fait l'objet de questionnements éthiques depuis plus de 60 ans. Nous ne reviendrons pas sur tout cet historique, mais il est significatif de l'évolution des relations entre l'Homme et l'animal, et va au-delà de simples questionnements sur la nature et la valeur de la vie humaine et animale. A l'heure actuelle, et ce sera l'objet de cet ouvrage, l'éthique a été prise en compte très concrètement dans l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques et fait l'objet d'un processus réglementaire officiel, ce qui est en soi un progrès très important, et peut être un exemple à suivre dans d'autres domaines. Néanmoins, pour remettre la recherche préclinique et l'évaluation éthique dans un contexte plus large, il nous semble important de passer rapidement en revue l'état actuel du questionnement moral et éthique.

Ce contexte nous permet de replacer l'éthique dans une perspective finalement très moderne, et très pertinente à notre époque. Ceci est important et nous permet, plus que de la dépoussiérer, d'affirmer son importance, qui est en réalité accrue en ce début de vingt-et-unième



siècle. Par la suite, on démontrera que l'objet d'étude « recherche préclinique » est, en matière d'éthique, un objet d'étude intéressant et qui reflète assez bien les évolutions actuelles de la pensée concernant la recherche et l'innovation.

En effet, dans le contexte de la mondialisation, et de l'évolution des communications liée à internet et donc à l'accès simple à l'information, notre monde évolue très rapidement, et l'innovation est permanente.

Cette innovation même pose en permanence de nouvelles questions pour lesquelles il n'est pas de réponse simple d'un point de vue éthique. De plus, la rapidité de diffusion de l'information ne laisse plus suffisamment de place à la réflexion qui, elle, ne peut être contrainte par le temps. Ces questions touchent toujours l'être humain de près ou de loin (qu'elles soient techniques, biologiques, environnementales ou autres). La recherche préclinique fait figure de précurseur dans le domaine du questionnement éthique lié à l'innovation. En effet, l'évolution actuelle de cette réflexion est une prise en compte éthique très concrète par une réponse concrète à des questionnements qui datent de plus de 100 ans. Après des tâtonnements assez longs, on voit se dessiner une mise en œuvre pratique, concrète et évolutive d'une réponse factuelle à un questionnement éthique sociétal.

Cette mise en œuvre concrète va être présentée en détail après la mise en perspective de l'éthique et de considérations plus théoriques et historiques concernant la relation Homme-animal.

Au-delà de ces considérations très générales sur un besoin de plus en plus fort d'éthique dans nos sociétés, dans le contexte de ce début de vingt-et-unième siècle, rappelons rapidement qu'est-ce que l'éthique,

et pourquoi elle est concrètement si importante. Dans le domaine préclinique, nous allons voir par la suite que ces questions éthiques et de responsabilité individuelle se posent à l'échelle de l'individu comme à l'échelle de tout un champ de recherche et d'innovation.

## Rappels généraux d'éthique dans le contexte des relations Homme-animal

L'éthique est une branche de la philosophie qui s'occupe de la façon dont la pensée traite la moralité et les jugements moraux. De son côté, la morale concerne la conduite humaine et les comportements. Elle se rapporte donc aux actes pour lesquels on peut porter facilement un jugement dit moral en termes de : bon, mauvais, ou juste, injuste.

Cette dernière définition introduit donc la notion de jugement moral. Un jugement moral est basé sur des considérations telles que la façon dont les gens doivent être traités, et quel est le poids des intérêts des autres par rapport aux nôtres.

Pourquoi l'éthique et la morale sont-elles importantes ? Pour répondre à cette question, il suffit de regarder ce qu'il se passe si on abandonne des considérations de ce type dans des situations concrètes. L'éthique s'adresse beaucoup aux choix individuels de responsabilité (nous en reparlerons à la fin de cet ouvrage) que chaque individu peut et doit faire sans supervision directe. Par exemple, quand on demande anonymement à des étudiants une réponse sincère à la question : « avez-vous triché ou tricheriez-vous lors d'un examen ? », une grande majorité répond dans l'affirmative. Ceci est un bon exemple car il montre qu'une décision individuelle privée, cachée, peut de facto, mais sans que personne ne le sache, rendre caduc un processus de vérification de compétences indispensables à l'exercice d'un métier. Ce choix non éthique va donc non seulement en réalité invalider l'examen, mais de plus induire la mise en œuvre de l'exercice

professionnel de personnes potentiellement dangereuses pour lesquelles les compétences ont été indûment validées (risques et tromperie à la clef pour les personnes qui feront appel à ces «professionnels»).

Un autre exemple assez récent fait appel à une conduite non éthique collective, généralisée, du fait d'une politique corporative. Au nom de leurs intérêts financiers, des firmes automobiles sont, semble-t-il, récemment falsifié sur une grande échelle les résultats de tests de mesure de pollution pour pouvoir mieux commercialiser leurs modèles. Les conséquences sont incalculables, et ce cas illustre les dégâts que peut faire un système hiérarchique corporatif immoral. D'autres exemples ont été prouvés devant des cours de justice dans beaucoup d'autres domaines où des tromperies conduites à l'échelle de grandes corporations ont permis de gagner beaucoup d'argent en coûtant la vie à de nombreuses personnes (effets toxiques de médicaments sous-estimés délibérément par la firme par exemple). Même si a priori, il semble « évident » que chaque individu doit ou devrait avoir une conduite morale et éthique, ces exemples ont bien montré que ce n'est pas toujours le cas, loin s'en faut. A cet égard, nous avons vu dans l'introduction qu'en réalité, la morale et l'éthique dans les sociétés humaines sont souvent des biens collectifs, mais d'où viennent-elles ?

Les connaissances éthiques et morales des individus se construisent à partir de plusieurs sources : les parents, les enseignements, les professeurs (d'où l'importance primordiale et l'enjeu de l'éducation dans les sociétés humaines), leur religion (s'ils en ont une), les confrères, les consœurs, les traditions, la culture. On a d'ailleurs vu dans l'introduction que précisément, l'évolution actuelle avec la mondialisation a tendance à repousser au rang mineur les derniers

éléments cités dans cette liste. La morale et l'éthique qui vont permettre à une personne de porter des jugements d'abord sur ses propres choix et actions, puis sur ceux des autres, ne sont donc évidemment pas innées. De plus, mêmes si certains actes ou conduites sont quasi universellement considérés comme bons ou mauvais, justes ou injustes, il existe précisément beaucoup de domaines pour lesquels il y a un débat. Dans ces domaines (dont la recherche préclinique fait partie), une partie de la population peut porter un regard favorable ou indulgent, tandis que l'autre partie s'y opposera plus ou moins vigoureusement. En plus de la recherche préclinique, citons d'autres domaines que selon cette définition on peut considérer comme des zones grises dans différentes parties du monde: la séparation état – religions, les impacts de certaines technologies sur l'environnement, l'évasion fiscale, le contrôle et la vente des armes, les utilisations des animaux.

Cet ouvrage ne concerne bien sûr que l'éthique en rapport avec l'utilisation des animaux par l'Homme et en particulier dans le cadre de la recherche scientifique. Le cadre général, de l'éthique des relations Homme-animal, en plus de la recherche préclinique, qui est donc notre objet ici, inclut aussi les animaux de compagnie, les animaux élevés à des fins alimentaires, pour faire des vêtements, du cuir, des médicaments, cosmétiques, etc., les animaux chassés (loisir et / ou nourriture), et les animaux vivants dans des zoos.

Les considérations morales et éthiques historiques concernant le rapport de l'Homme à l'animal ont souvent été dictées par les religions dominantes dans les différentes régions du monde. Ce sont ces religions qui indiquaient ce que l'Homme pouvait faire aux animaux, pourquoi et parfois même comment. Passons en revue quelques exemples importants qui expliquent une bonne partie de la

façon dont les animaux sont ou ont été considérés dans leur utilisation par l'Homme, avec les principales disparités.

La tradition judéo-chrétienne classique est celle de la domination: le monde naturel et donc l'animal ne sont qu'un instrument au service de l'Homme. D'un autre côté, une tradition chrétienne plus récente considère les êtres humains comme des gardiens de la création. Saint. François d'Assise symbolise cette tradition et présente l'Homme comme responsable de la protection du monde naturel.

Dans les deux cas, l'élément primordial sur lequel repose la distinction entre l'Homme et l'animal dans cette tradition religieuse est un fossé ontologique infranchissable : l'âme. Les êtres humains ont une âme immortelle, tandis que les animaux, non. En conséquence, les animaux appartiennent à un niveau ontologique différent de celui des êtres humains, et ce fossé ne peut pas être franchi ni comblé. Selon cette vision, il n'y a pas de gradient ou de degré: on est humain ou on ne l'est pas.

Dans l'hindouisme, les dieux sont souvent représentés comme des animaux, par exemple: Ganesh éléphant, et les âmes humaines peuvent transmigrer vers des animaux. En conséquence, si on maltraite un animal, on peut maltraiter l'âme d'un de nos ancêtres. On voit bien que le statut de l'animal n'est pas aussi tranché que dans la tradition chrétienne. Dans le bouddhisme, la réincarnation d'un humain dans un animal est possible, le fossé est donc encore moins marqué.

Différentes traditions religieuses montrent donc des différences dans la conception de l'animal par rapport à l'Homme. Les traditions hindoues et bouddhistes par exemple suggèrent une démarcation moins définitive et franche que dans la tradition judéo-chrétienne.

Regardons maintenant les différents statuts possibles de l'animal imaginés par l'Homme.

\*  
\*\*

# Le statut de l'animal par rapport à l'Homme

Dans les sociétés humaines, la relation entre l'Homme et l'animal peut être modélisée de différentes façons. Les animaux peuvent être considérés comme des objets ou biens, sans limite (l'origine de cette considération est surtout la tradition judéo-chrétienne classique). Les animaux peuvent être aussi considérés comme objets ou bien, mais avec des restrictions, ou comme des êtres auxquels on doit un respect, ou enfin comme des êtres ayant des droits.

Quand on considère les animaux comme des objets qui sont utilisables par les êtres humains, mais qu'il y a des considérations morales qui restreignent cette utilisation, le corollaire est que nous devons traiter les animaux humainement ou alors nous nous diminuons nous-mêmes (une considération qui est au final en faveur de l'animal mais dont la raison repose sur la considération que l'humain a de lui-même sans raison ni droit spécifique détenu par l'animal).

Quand on considère les animaux comme des êtres auxquels on doit un respect, les animaux et leur douleur sont considérés comme ayant une valeur morale dans le monde des humains, même s'ils ne sont pas considérés équivalents aux humains. Dans ce cas, il est considéré que nous devons réduire la douleur et la souffrance des animaux, et ne les utiliser que s'il y a un bénéfice important pour l'humain (exemple: la recherche médicale utilisant des animaux). C'est cette notion de détermination d'un équilibre bénéfice pour l'humain /



contrainte douleur pour l'animal qui est à la base d'une part essentielle de l'évaluation éthique des projets scientifiques faisant appel à des animaux vivants. Nous verrons par la suite qu'il y a aussi une autre raison qui va dans le même sens, et elle concerne la souffrance animale.

Au-delà, certaines personnes souhaitent voir attribuer des droits aux animaux. Quels éléments concrets sont de nature à faire penser que des droits doivent être attribués à un être ? Classiquement, dans les sociétés, la réponse à cette question n'est pas simple, mais il a été souvent retenu les raisons suivantes : l'intelligence, l'aptitude à avoir des sentiments, le fait d'avoir une âme, la conscience de sa propre vie (et de sa propre mort). Certains penseurs ont aussi introduit l'aptitude à souffrir dans la liste des éléments pouvant induire des droits. De plus, si des droits peuvent ou doivent être attribués, desquels s'agit-il ? On retient souvent celui de vivre, et celui de vivre dans son habitat naturel, sans contrainte imposée ou artificielle. Ces questions se posent pour l'animal essentiellement depuis les années 1970-1980 (Tom Regan<sup>1</sup>). Vers la même époque (1975), Peter Singer<sup>2</sup> écrit « Animal Liberation », dans lequel il donne l'argument le plus puissant pour un changement de l'éthique concernant les animaux. Selon lui, indépendamment de toutes considérations sur l'intelligence, l'âme, la conscience, ou autre, une chose est certaine : dans la souffrance, les animaux sont nos égaux. Autrement dit, même s'il est difficile de déterminer la différence entre un Homme et un animal précisément, ce qui sous-tendrait des droits égaux ou différents, les animaux sont nos égaux dans la souffrance. Cet argument très fort sous-tend lui aussi le consensus actuel dans la plupart des pays ou des zones dans le monde concernant ce sujet. En effet, il est maintenant considéré qu'au-delà des débats sur les différences réelles, supposées ou à déterminer entre l'Homme et l'animal, du fait que nous sommes

égaux dans la souffrance, nous ne devons pas faire souffrir les animaux (cette conception sera développée plus loin dans le cadre de l'analyse bénéfique / risque ou plutôt dommage / avantage). Notons en passant, qu'au XVIIIème siècle, les animaux (et les nouveau-nés) étant considérés comme n'ayant pas de conscience, il était considéré comme évident qu'ils ne pouvaient pas souffrir. Dès le XIXème siècle, la question sur la souffrance des animaux était posée (Jeremy Bentham), mais la réponse beaucoup plus débattue que de nos jours.

L'argument est ici que si les animaux souffrent à cause de nos actions, nous devons restreindre ces actions. Dans ce cas, est-ce que le fait de tuer des animaux serait alors permis/licite s'ils ne ressentent aucune peur ni aucune douleur ? C'est ce qui a conduit à l'obligation d'anesthésie (sauf dérogation scientifiquement justifiée) dès lors qu'un animal peut souffrir (notion de seuil défini dans la Directive 2010/63<sup>4</sup>). Et est-ce que dans certains cas, on peut admettre plus de douleur / souffrance: par exemple, quand on développe des médicaments pour sauver des vies humaines ? C'est le cadre de l'évaluation éthique bénéfique / risque.

Actuellement, des débats ont lieu également sur la question de devoir ou pas conférer des droits aux êtres vivants en fonction de leur intelligence. Celle-ci est un concept plus concret et plus simple à appréhender et quantifier scientifiquement que la conscience. En général, les humains ont tendance à apporter plus de considérations aux animaux qui semblent avoir un niveau plus important d'intelligence comme les primates et les mammifères marins par exemple. La question ici devient de savoir s'il serait logique de traiter les animaux différemment selon leur degré d'intelligence. Pour aller plus loin, il est clair que la perception supposée et la compassion de

ou pour la douleur d'autres êtres jouent beaucoup dans la façon dont chaque individu estime devoir traiter les animaux.

L'actualité récente nous démontre également très régulièrement l'évolution de la considération de l'opinion publique vis-à-vis des animaux destinés à l'abattage pour consommation, par exemple. Il en est de même pour la chasse, la tauromachie et même les animaux captifs (zoos) ou de compagnie.

A la lumière de ces différents arguments et considérations, il est plus simple de comprendre les questionnements des individus, puis l'évolution des mœurs et de la réglementation sur ces sujets.

\*

\*\*

## L'évolution récente de l'animal dans la conscience humaine en Europe

Il n'est pas possible de refaire ici un historique approfondi des relations entre les humains et les animaux ainsi que des questionnements moraux et éthiques y afférant. Il est cependant notable et établi qu'il s'agit d'un domaine pour lequel il y a souvent débat, appréciation variable: une des zones « grises » de l'éthique. Dans l'histoire de l'humanité, il est aussi remarquable que même si l'Homme utilise l'animal depuis longtemps, la considération qu'il lui porte dépend beaucoup des traditions et des cultures. En Europe, la prise de conscience formelle d'un besoin de légiférer sur la protection animale s'est opérée surtout à partir de la deuxième partie du XXème siècle. Auparavant, il y avait très peu de réglementation, ce qui n'est pas étonnant puisque la prise en compte réelle de la souffrance animale, si elle est évoquée vers la fin du XIXème, ne se cristallise que pendant la première moitié du XXème. A cette époque (années 1950 à 1970), divers guides sont rédigés, divers travaux montrant une prise de conscience de plus en plus précise sont entrepris, et des lois sont promulguées. Néanmoins, à cette époque, les lois sont plus de nature à édicter des principes sur la nature sensible des animaux qu'à définir ce qui est licite ou non ni dans quelles conditions.

En 1959, WMS Russel et RL Burch<sup>3</sup> publient un article déterminant qui posera les principes d'une expérimentation compassionnelle et responsable. Il s'agit de « *The Principles of Humane Experimental Technique* ». Dans cet article sont décrits les 3R qui sont à la base de la réponse éthique aux questionnements posés par l'utilisation

d'animaux dans la recherche scientifique. Il s'agit tout d'abord du remplacement, dont le corollaire est que le recours à l'animal vivant ne peut être justifié que quand il est incontournable et indispensable (toute expérimentation utilisant des animaux doit être remplacée par une méthode n'en utilisant pas dès que possible). Il s'agit aussi de la réduction : un nombre minimal d'animaux, nécessaire mais suffisant pour atteindre l'objectif scientifique doit être utilisé si l'expérimentation est justifiée (et donc le remplacement impossible). Il s'agit enfin du « raffinement » (traduction approximative, le vocable anglais incluant plutôt la notion de minimiser la contrainte et la souffrance tout en optimisant les conditions d'utilisation des animaux). Ces principes sont donc emboîtés les uns dans les autres et indissociables. Là où la recherche préclinique est à la pointe en éthique, c'est qu'elle a intégré dans la loi en 2010 (voir plus bas) des considérations initialement d'ordre éthique et de jugement moral.

En effet, dès 1986, l'Union Européenne promulgue la première directive<sup>5</sup> sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, basée sur le principe des 3R. A cette époque, les moyens et l'étendue de la transposition de cette directive sont laissés en grande partie à l'appréciation des états membres. Néanmoins, cette directive contient tous les principes qui seront réaffirmés de manière beaucoup plus contraignante en 2010<sup>4</sup>. En effet, si tous les principes et idées forces sont présents dans la directive de 1986, du fait qu'elle est très peu contraignante quant à son application concrète dans chacun des états membres (transpositions), une grande disparité d'application sera la règle en Europe. Sans entrer dans les détails, des états comme la Grande-Bretagne adoptent d'emblée une réglementation très complète, tandis que d'autres choisissent un dispositif très léger. En France, l'accent essentiel est mis sur la formation et les compétences des acteurs de l'expérimentation animale, au détriment du processus d'autorisation de projet. Notons à cette occasion que ni la directive

de 1986<sup>5</sup>, ni celle de 2010<sup>4</sup> ne rendent obligatoire le passage des projets utilisant des animaux à des fins scientifiques « justiciables » d'une évaluation éthique obligatoire. Ces directives préfèrent référer à l'octroi par l'autorité compétente d'une autorisation de projet, charge à chaque état de définir les meilleurs moyens pour y parvenir. Certains états choisissent de créer une autorité plus ou moins centralisée en lien plus ou moins étroit avec le corps des inspecteurs en charge d'examiner la conformité des installations et des expérimentations, d'autres vont choisir un processus qui repose plus sur les acteurs du terrain. A partir de 2010, pour l'autorisation de projet au titre de la directive 2010/63UE<sup>4</sup>, plusieurs états membres vont faire reposer tout ou partie du processus sur des comités d'éthique (ex France, Suède). Avant de voir comment ceci se décline en France, il nous semble important de revenir un petit peu sur la constitution de comités d'éthique en expérimentation animale dans le monde.

\*

\*\*

## Les comités d'éthique en expérimentation animale dans le monde

L'examen de l'éthique expérimentale, même pour la recherche sur des sujets humains, est relativement récent. Suite aux excès survenus pendant la deuxième guerre mondiale, et du fait de questionnements de plus en plus importants sur la justification morale, pour la société et l'individu, de diverses recherches sur le vivant, les expérimentateurs se sont tournés vers des philosophes. L'idée était que le nombre de zones « grises » étant de plus en plus grand, il serait louable de trouver les meilleurs procédés possibles pour répondre de la façon la plus efficace, argumentée et consensuelle à toutes ces questions. Concernant l'expérimentation ou de nouvelles pratiques que la recherche ont rendu possibles sur l'être humain, il demeure beaucoup de zones grises sur lesquelles les humains s'opposent parfois vivement. Néanmoins, dans de nombreux pays, des comités d'éthique permettent de donner les meilleurs avis possibles sur ces questions : des avis à l'état de l'art (qui lui-même évolue en permanence). De même, en ce qui concerne l'animal, des questions d'une part sur la légitimité morale de l'expérimentation et d'autre part sur ses modalités de réalisation se sont posées à la société, sans réponse évidente. Le questionnement éthique et les réponses apportées peuvent donc bénéficier d'une part à la société et aux acteurs du terrain, en légitimant leur action, et bien sûr aussi aux sujets des expérimentations (expérience entreprise seulement si elle est légitime moralement (utile, indispensable), et dans les meilleures conditions possibles pour les sujets d'expérience). C'est ainsi que des comités d'éthique ont été rendus obligatoires dans différents pays du monde

(1969 : Canada, puis 1978 : Suisse, 1979 : Suède et Australie, 1984 : Nouvelle-Zélande, 1986, Etats-Unis, puis différents pays d'Europe). Néanmoins, comme on l'a vu plus haut, le corollaire de l'obligation donnée sans modalités d'inscrire un processus d'autorisation de projet dans la loi en Europe, est que la Directive 2010/63<sup>4</sup> ne rend pas elle-même obligatoire les comités d'éthique.

Il est intéressant ici de faire une petite digression pour avoir un panorama partiel mais représentatif de modalités de constitution et de fonctionnement des comités d'éthique en expérimentation animale dans différents pays.

Dans le fonctionnement, les Etats-Unis, qui ont mis en place des comités d'éthique obligatoires depuis 1986 (IACUCs), ont introduit un dispositif original qui a fait tache d'huile mais aussi parfois débat dans le monde. En effet, en plus de donner une évaluation a priori de l'examen risque-bénéfice et des modalités de réalisation (socle commun minimal partout), ils ont introduit plusieurs rôles additionnels. En particulier, les IACUCs peuvent et doivent faire des visites d'inspection sur site pour vérifier que les projets sont mis en œuvre dans les conditions définies et acceptées dans le document qui a obtenu un avis favorable du comité d'éthique. Cette disposition assez controversée n'a pas été retenue par la plupart des pays. Par ailleurs, à l'inverse, une obligation d'évaluation rétrospective pour les projets impliquant un risque majeur pour les animaux (à l'issue du projet et pour capitaliser sur ce qui s'est passé en réalité) a été implémentée dans plusieurs pays et retenue par la France. Le dispositif d'évaluation rétrospective des projets étant retenu dans la directive 2010/63<sup>4</sup>, la France le met en place logiquement via le comité d'éthique, qui participe aussi au processus d'autorisation de projet (partie de l'autorité compétente), comme nous le verrons plus



loin. Dans la plupart des pays, mais pas dans tous, le comité d'éthique a aussi un rôle plus ou moins important dans la formation des acteurs professionnels et spécifiquement en ce qui concerne la notion d'éthique appliquée.

Le comité d'éthique doit donc (en plus de statuer sur l'analyse bénéfique pour la recherche et la société/ douleur-contrainte pour l'animal) toujours participer à la promotion du principe des 3R, au moins avant le démarrage du projet, via les amendements du document de saisine décrivant une réalisation future. Il peut aussi participer aux conseils et donner un avis sur la réutilisation ou le placement des animaux après la fin d'un projet.

Dans plusieurs pays, il existe aussi un comité national auquel les comités locaux rapportent (exemples : France : CNREEA, GrandeBretagne : Animals in Science Committee).

Notons ici qu'au-delà du positionnement réglementaire ou pas des comités suivant les états, la plupart des sociétés d'édition d'ouvrages ou de périodiques scientifiques ont mis en œuvre différentes obligations pour la recherche préclinique utilisant des animaux. Parmi elles, le chercheur doit présenter les documents officiels prouvant l'obtention d'un avis favorable d'un comité d'éthique, a minima local, ainsi que l'agrément des locaux où sont hébergés/expérimentés les animaux avant la publication de leurs résultats. De même, bon nombre d'agences de moyens requièrent ces mêmes documents dans les demandes de crédits pour la recherche utilisant des animaux. D'ailleurs, à ce titre, des chercheurs peuvent toujours demander des avis éthiques à des comités en dehors du processus officiel réglementaire d'autorisation de projet.

Il est aussi intéressant de regarder la composition des comités d'éthique suivant les pays. Certaines catégories professionnelles sont représentées dans tous les pays. Il s'agit des scientifiques expérimentés dans les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire (en France : personnes qui exercent la fonction de conception de procédures expérimentales et de projets), ainsi que des vétérinaires compétents (spécialisés ou spécialistes) dans ce domaine (à l'instar du vétérinaire référent de l'EU). Parfois, la personne nommée officiellement responsable du bien-être animal doit faire partie du comité (exemple : Grande-Bretagne, Pays-Bas). Certains pays comme la France ont aussi demandé la participation de techniciens animaliers (personnes qui justifient de compétences dans les soins ou la mise à mort des animaux) et d'expérimentateurs (personnes qui assurent l'application de procédures expérimentales aux animaux). Il est aussi intéressant de prendre en considération la qualité et l'origine des personnes qui représentent la société civile dans le comité. Ces personnes peuvent parfois être des membres de l'institution, mais ne participant ni n'ayant jamais participé à la recherche utilisant des animaux (Canada, France). Dans d'autres pays, il peut ou doit s'agir de personnes hors institution, montrant un intérêt pour la protection animale et jamais impliquées dans la recherche préclinique. Le choix de ces personnes dépend des états, certains privilégiant des philosophes ou éthiciens, d'autres préconisant plutôt des représentants (sans qualification particulière) de la société civile, intéressés par la protection des animaux, mais non scientifiques, et n'ayant jamais été impliqués dans ce type de recherche.

Dans tous les cas, les comités d'éthique sont soumis à des obligations d'indépendance, de confidentialité, d'impartialité et de moralité. Ils organisent leur fonctionnement, se dotent d'un règlement intérieur qui stipule notamment les conditions précises de l'octroi d'un avis

favorable ou défavorable à un projet (vote, recherche de consensus, conditions et attendus des débats en interne, processus de révision par les déposants). Ils doivent aussi assurer une traçabilité de leurs travaux et avis, en faisant preuve de prudence, mesure, contrôle de soi, honnêteté, intégrité et rigueur. En France, les comités peuvent avoir recours à des spécialistes d'un domaine précis de recherche s'ils considèrent que leurs membres n'ont pas le recul scientifique suffisant pour appréhender le bénéfice pour la société. Dans ces matières et pour un bon fonctionnement, le président du comité a forcément un rôle important.

\*

\*\*

## La démarche éthique en France, la charte de 2008 révisée en 2014.

Des comités d'éthique se sont mis en place en France depuis de nombreuses années, sur une base totalement volontaire. Essentiellement d'abord à l'initiative d'entreprises privées, les institutions académiques ont créé aussi des comités régionaux d'éthique. A cette époque, il existait une grande disparité de fonctionnement entre ces différents comités. Dans la perspective d'éventuellement confier à ces comités un rôle officiel, il devenait urgent et important d'harmoniser certains grands principes concernant l'évaluation éthique. En 2008, pendant que les états membres négocient avec divers lobbies la future directive 2010/63<sup>4</sup>, la France décide donc de se doter d'une charte nationale de l'évaluation éthique. Cette charte définit les principes les plus importants concernant le respect dû à l'animal, les responsabilités individuelles et collectives (institutionnelles), les compétences, les principes, la démarche éthique et le rôle des comités. Elle donne aussi les bases importantes de la composition minimale des comités, ainsi que de leur déontologie. En 2014, elle est révisée, car la France introduit un rôle officiel du CE dans l'autorisation de projet : celle-ci ne peut être délivrée par le ministère en charge de la recherche qu'après avis favorable d'un comité d'éthique dûment agréé. Le CE devenant ainsi lui-même une autorité compétente, certaines dispositions sont prises ou réaffirmées (exemple : l'impossibilité de rémunérer les membres du CE qui doivent travailler en toute indépendance). Les deux chartes sont annexées à ce document.

Ce petit panorama rapide des comités d'éthique et de la démarche générale brossé, nous allons remettre précisément le processus d'évaluation éthique et d'autorisation de projet en France dans le contexte de la protection des animaux de laboratoire suite à la Directive 2010/63<sup>4</sup>, transposée en février 2013.

\*

\*\*

## L'autorisation de projet utilisant des animaux à des fins scientifiques

L'autorisation de projet est rendue obligatoire par la Directive 2010/63<sup>4</sup>. L'objet principal de cette demande est double : obliger les acteurs à réfléchir à l'avance à leurs entreprises utilisant des animaux, et permettre une évaluation dommage/avantage avant l'éventuelle réalisation. Cette évaluation est primordiale, car elle supporte la démarche éthique : prise en compte du bénéfice potentiel du projet tout autant que du risque (dommage, contrainte). La mise en œuvre de cette autorisation en France est donc prévue par les dispositions réglementaires de février 2013. Dans notre pays, la mise en place de cette autorisation se fait grâce à un système mixte incluant un avis d'un comité d'éthique agréé plus une autorisation par les pouvoirs publics (MENESR). Ce processus est prévu pour encadrer a priori l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques quand cette utilisation est au niveau ou à un niveau de contrainte supérieur à un seuil défini par la loi (introduction d'une aiguille selon les bonnes pratiques vétérinaires). Il faut bien comprendre que l'exercice demandé lors de la rédaction d'une demande d'autorisation de projet exige du concepteur un degré d'anticipation non négligeable, c'est un élément très important qui doit faire partie intégrante de la réflexion scientifique globale du projet.

Par ailleurs, et c'est très important, cette autorisation n'est en fait qu'un des dispositifs réglementaires qui participe à la protection des animaux de laboratoire, encore une fois a priori et seulement pour les utilisations au niveau ou à un niveau supérieur au seuil réglementaire.

Dernièrement, plusieurs reportages filmés ou écrits ont fleuri dans divers médias pour remettre en cause non seulement ce système, mais même toute la réglementation. Ces articles ou reportages faisaient tous le raccourci qui consiste à considérer que les animaux utilisés à des fins scientifiques ne sont protégés que par l'autorisation de projet, sous-tendue par un avis de comité d'éthique, résumant tout le dispositif à sa composante la plus récente. Partant de là, il suffit de démonter pièce par pièce le système de l'autorisation de projet (ce qui n'est pas si simple) pour mettre à bas toute la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Or, rien n'est plus faux. Comme expliqué ci-dessus, l'autorisation de projet est un élément important de cadrage a priori, puisqu'elle doit être obtenue avant l'utilisation. C'est donc un progrès considérable dont nous pouvons être fiers, mais qui ne supporte pas à lui seul la protection des animaux de laboratoire, et loin s'en faut.

En effet, le système de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques pendant toute la durée de leur vie a aussi été renforcé. Il repose sur plusieurs volets. Ces animaux doivent être élevés, hébergés et utilisés dans des installations dédiées, selon des normes bien définies et par des personnels compétents (formation réglementaire obligatoire, validation des compétences pour les gestes techniques et formation continue pendant toute la vie professionnelle). Les installations doivent répondre à des normes qui sont détaillées dans les textes de loi (hébergement, environnement (température, etc.), enrichissement du milieu). Surtout, un responsable et une structure du bien-être des animaux sont là pour mettre en œuvre l'amélioration continue des pratiques pour tous les animaux, dont bien sûr ceux pour lesquels l'autorisation de projet a permis de border l'utilisation par une évaluation a priori. Nous sommes donc loin d'un dispositif reposant uniquement sur l'évaluation éthique et l'autorisation de

projet. De plus, dans les cas les plus contraignants pour l'animal, une évaluation rétrospective des projets peut être obligatoire ou prescrite par le MENESR (suite à l'avis du CEEA). Cette évaluation rétrospective est conduite par le CEEA, forcément en collaboration avec l'Etablissement et sa Structure du Bien-Etre Animal.



## Historique rapide du processus d'autorisation de projet en France depuis février 2013

Dès la mise en place de la nouvelle procédure d'autorisation de projet, le MENESR a instauré un secrétariat « Autorisation de projet ». Le travail de ce secrétariat a été de centraliser les dossiers de demande, de les enregistrer, d'adresser ces dossiers aux CEEA et de délivrer les autorisations de projet.

Au 09/09/2014, la France comptait 124 CEEA. Conscient de la charge considérable à laquelle devait faire face le secrétariat autorisation de projet, le MENESR a progressivement augmenté les moyens humains dédiés à ce travail.

A titre d'exemple : après 19 mois de fonctionnement, 4010 dossiers reçus, dont environ 2500 pris en charge. 690 notifications ont été envoyées, 1151 dossiers étaient en attente de réponse des déposants et 57 se situaient hors champ.

La procédure était telle qu'à cette époque, les demandes d'autorisation devaient être adressées au MENESR sous format papier; les dossiers papiers étaient scannés sous format « pdf » image et envoyés de cette façon aux CEEA. Cette procédure papier a été extrêmement chronophage, source d'erreurs et de doublons, et elle a été progressivement remplacée par une procédure dématérialisée à partir de la fin 2014. Lors de la période « papier », des retards importants mais inévitables par rapport au processus prévu ont été induits.

Il avait donc été négocié avec le MAAF (responsable des agréments des établissements et des inspections) une période de tolérance prolongée jusqu'au 31/12/2014. Pour éviter que les non-conformités majeures notifiées suite à une inspection soient suivies d'effet (procès-verbal, relevé d'infraction), il convenait de présenter la preuve d'envoi du projet au MENESR, et d'avis favorable du CEEA.

Les CEEA se voient finalement confier dès fin 2014 la vérification administrative et réglementaire (conformité administrative : informations valides, paragraphes complètement et correctement remplis) en plus de l'évaluation éthique des projets. Le MENESR s'occupe de la vérification ultime avec à la clef les statuts « En signature » puis « Autorisé » ou « Non-autorisé » (entre temps, des demandes de mise en conformité peuvent être faites à ce stade). A cette époque, le système dématérialisé est déployé, qui va permettre de gagner beaucoup de temps et d'efficacité.

Au niveau déconcentré (régional), les délégués régionaux de la recherche et de la technologie (DRRT) vérifient la conformité de fonctionnement des CEEA, l'absence de conflit d'intérêt dans l'accomplissement de la tâche d'évaluation éthique, et (essentiel) la vérification des modalités des prises d'avis au nom du CEEA et en réfèrent aux services centraux du ministère.

*Présentation de la procédure dématérialisée APAFIS (une présentation plus complète et précise est donnée plus loin).*

La plateforme permet la création d'un espace virtuel qui assure un accès facilité et sécurisé aux différentes parties prenantes (établissements utilisateurs, CEEA et MENESR). Elle est accompagnée d'une application qui permet la mise en œuvre d'un fichier entièrement dématérialisé de demande d'autorisation de

projet, le formulaire accessible sous forme électronique étant pratiquement identique au formulaire papier actuel, avec limitations automatiques sur les nombres de mots, des bulles d'aide, des contrôles de saisie, etc. Après validation définitive, le formulaire est crypté et seul le ministère peut le décrypter. Il faut faire très attention car, une fois le fichier envoyé définitivement au MENESR, il n'est plus possible de faire des modifications sur la version n (mais une version n+1 est, elle modifiable sans problème : cette application génère automatiquement des versions incrémentées à chaque validation définitive, qui déclenche un cryptage). Par contre, il est librement diffusable et modifiable (format xml) tant qu'il n'est pas validé définitivement (crypté).

La sécurité des projets en dehors de la plateforme est à la charge des établissements et de leurs CEEA mais par la suite la confidentialité des projets sera assurée par le cryptage (transfert et stockage au MENESR cryptés).

Un des soucis relevés par les présidents de CEEA est que le formulaire numérique ne permet que de la saisie texte et non l'insertion de chronogrammes, d'images ou de tableaux (mais il est cependant possible d'adjointre des informations complémentaires sous forme de fichiers annexes, le formulaire devant néanmoins se suffire à lui-même).

### *Agréments et procédures : Agrément des établissements par le MAAF*

Cet agrément protège les animaux sur l'ensemble de leur vie et en particulier au cours de leur hébergement (comme expliqué ci-dessus).

Lorsque les animaux entrent dans des procédures expérimentales, les 3R sont pris en compte dans le cadre de l'autorisation de projet (MENESR). Une procédure expérimentale est à déclarer quand elle provoque une douleur/inconfort équivalent ou supérieur à l'introduction d'une aiguille selon les bonnes pratiques vétérinaires : c'est la notion de seuil, qui s'applique aussi lorsque les animaux présentent des atteintes physiques et/ou comportementales sévères (phénotype dommageable) suite à une modification de leur génome, de leur environnement ou de leur condition d'hébergement (régime alimentaire par exemple). Ainsi, les élevages de souris ne présentant pas de phénotype dommageable, les mises à mort selon une méthode réglementaire pour prélèvements d'organes ou de tissus, ou encore les identifications et/ou biopsie en vue de d'identification par génotypage d'animaux génétiquement modifiés ne sont pas des procédures expérimentales, et ne doivent pas être décrites comme des procédures expérimentales. Les animaux correspondants seront de plein droit présents dans l'établissement sans être rattachés à un projet autorisé, mais seront protégés dans le cadre de l'agrément de l'établissement.

Les méthodes de mises à mort réglementaires sont bien détaillées, avec les cas particuliers, dans l'annexe de l'arrêté sur l'agrément des établissements de février 2013.

Une méthode de mise à mort qui n'est pas réglementaire doit faire l'objet d'une procédure expérimentale en vue de son évaluation par le comité d'éthique. Le cas particulier de la décapitation des rongeurs peut être abordé : cette technique ne peut être utilisée qu'en cas d'impossibilité d'utiliser d'autres méthodes et implique donc une expertise du comité d'éthique, il convient d'en faire une procédure expérimentale dans le dossier; par contre si l'animal est inconscient

avant l'acte de décapitation et ne reprend pas conscience, il s'agit d'une méthode réglementaire, donc il ne faut pas ne pas en faire une procédure expérimentale dans le dossier (voir plus loin).

Par ailleurs, en application de l'article R.214-118 du décret, certains établissements utilisateurs peuvent soumettre au ministère chargé de la recherche une demande de dérogation pour une méthode non réglementaire. Cette demande peut être faite directement ou par l'intermédiaire du ministère chargé de l'agriculture

Un autre point que le ministère a identifié comme un point de difficulté pour les chercheurs : lorsque le chercheur ne sait pas du tout si le phénotype d'un animal est dommageable, il est préférable de le déclarer dommageable au risque de le déclasser non dommageable ensuite si c'est le cas pour l'enquête statistique, plutôt que l'inverse.

### *Les rôles des comités d'éthique, dans l'évaluation éthique réglementaire*

Le CEEA doit vérifier que le projet est scientifiquement justifié. S'il a été validé par des agences de financement qui procèdent à une évaluation scientifique, comme l'ANR, par exemple, il faut l'indiquer de même, si le programme a été évalué par l'HCEES, ou un autre organisme doté d'un comité scientifique de pairs. Il faudra tout de même recadrer la validité de l'objectif spécifique de la DAP, qui peut être dilué ou peu détaillé dans les rapports AERES couvrant une unité de recherche entière, multi équipes et thématiques. Si le projet n'a pas eu un financement par un organisme doté d'un comité d'évaluation par des pairs indépendants, ou validation par une direction dans le cadre de la recherche privée, le CEEA doit s'attacher à vérifier la validité scientifique du recours à l'animal pour obtenir la réponse visée par le projet. Le concepteur devra donc s'attacher à apporter le

plus de justifications possibles afin d'aider le CEEA à évaluer la balance bénéfices pour la société (liée à la validité scientifique du projet) / risque pour l'animal.

Le CEEA doit aussi vérifier et valider (ou modifier) le classement des procédures selon leur degré de gravité. Le classement d'une procédure doit être fait en fonction de l'acte le plus sévère de la procédure. C'est très important car ceci peut impacter le devenir des animaux s'il est envisagé de les réutiliser et l'évaluation rétrospective.

Evoquons justement les évaluations rétrospectives : de telles évaluations peuvent être demandées par le CEEA en cas de procédure modérée. Sinon, elle est d'emblée obligatoire pour les projets avec procédures sévères ou utilisant des primates non humains (et sa nécessité figure dans la notification d'autorisation délivrée par le ministère) et d'emblée inutile pour les projets sans primates et contenant des procédures uniquement légères.

Un nouveau concept à souligner est celui d'une évaluation éthique réglementaire. C'est un concept nouveau, dans le sens où l'éthique était jusqu'à présent une notion bien distincte de la réglementation. Ceci est une évolution majeure et exemplaire et un défi permanent pour les professionnels et les CEEA.

Ainsi cette évaluation réglementaire ne couvre pas ce qui est pris en charge par l'agrément de l'établissement, donc le MAAF, comme la compétence des personnes ou encore l'hébergement des animaux.

Toutefois, il faut bien réaliser qu'en dehors de cette activité réglementaire, un comité d'éthique peut tout à fait être saisi par un chercheur pour donner un avis sur des activités non couvertes par la

réglementation de l'autorisation de projet pour publication ou demande de fonds (exemple : ERC).

### *Prérogatives des comités*

Les CEEA doivent donner un avis favorable ou défavorable sur un projet et pour cela s'assurer attentivement que les dispositions de l'article 4 de l'arrêté sont respectées :

- Le projet doit être justifié (cf. ci-dessus)
- Les objectifs du projet justifient l'utilisation d'animaux (remplacement)
- Le projet est conçu pour permettre le déroulement des procédures expérimentales dans les conditions les plus respectueuses de l'animal et de l'environnement (réduction / raffinement).

L'évaluation éthique réglementaire constitue donc un progrès et un bilan importants en matière de 3R.

Les CEEA ne doivent plus ou pas : vérifier la validité de l'agrément de l'établissement, analyser les compétences des personnels, considérer en détail les modalités d'hébergement des animaux, considérer les animaux qui ne subissent pas de contraintes réglementaires (hors-champs), suivre le projet dans sa réalisation (rôle de la SBEA), ni vérifier les agréments OGM (il s'agit d'une autre obligation réglementaire indépendante pour laquelle les chercheurs sont responsables).

## *Agréments officiels des comités d'éthiques*

Jusqu'en 2012, les comités étaient volontaires et s'engageaient à respecter la charte ; ils étaient alors enregistrés auprès du MENESR et ceci à partir de la publication de la Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale en 2008 édictée par le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA), les conditions d'enregistrement étant décrites dans l'annexe de la Charte nationale. A présent, les CEEA sont des entités officielles ayant un rôle réglementaire, appelées autorités compétentes. Ceci nécessite un processus d'agrément et non plus un simple enregistrement, dont les modalités ont été détaillées dans un courrier officiel en janvier 2014, dans le respect des deux premiers articles de l'arrêté sur l'évaluation éthique et l'autorisation de projet. Pour les membres, il s'agit de trois engagements individuels à des aptitudes morales :

- l'indépendance (vis-à-vis de la hiérarchie),
- l'impartialité de jugement,
- le respect de la confidentialité,
- sans oublier l'engagement à respecter les principes de la Charte nationale (mise à jour par le CNREEA le 18/12/2014)

Les comités d'éthique sont donc sous la houlette des DRRT, des services centraux du ministère, mais également du CNREEA (qui prépare une grille pour les rapports d'activité annuels et qui peut être saisi par les ministères de la recherche et de l'agriculture pour avis).

Les comités d'éthique doivent d'autre part rendre un rapport annuel d'activité directement au MENESR qui inclut un certain nombre de



chiffres sur le nombre de dossiers évalués, les avis rendus, les classes de gravité, les évaluations rétrospectives.

### *Publication des résumés non-techniques (RNT)*

Les résumés non techniques des projets uniquement autorisés doivent obligatoirement être publiés sur le web par les Etats Membres (prévu par la Directive 2010/63<sup>4</sup>). Le MENESR les a publiés sur son site internet en 2015<sup>6</sup>.

Le RNT doit être impérativement anonyme : pas de référence bibliographique, pas d'identification, il ne doit surtout pas permettre d'identifier l'endroit où les expérimentations sont faites. Dans des cas particuliers, au niveau européen, le résumé peut être dans une autre langue que la langue du pays (cas où la langue seule et la thématique, ou encore l'espèce en cause permettent d'identifier le laboratoire à coup sûr parce que les établissements utilisateurs sont avant tout peu nombreux dans le pays, ce qui n'est pas le cas de la France).

Dans l'intérêt de la recherche, le RNT doit mettre en avant les avantages et les dommages attendus du projet, le caractère indispensable du recours à l'animal (remplacement). Il doit fournir une démonstration de l'application du raffinement (analgésie, anesthésie, critères d'arrêt). Il doit fournir les éléments de réduction également.

Tous ces aspects « 3R » sont décrits dans le dossier technique obligatoire, il suffit de les reprendre de manière simplifiée. En effet, il est primordial de décrire des choses simples et générales, compréhensibles par le grand public. Le RNT doit présenter une introduction très rapide et très simple du contexte thématique, il doit être très vulgarisé (pas de nom compliqué de molécule, bactérie, etc.). Enfin, il doit absolument inclure le type (espèce, ou « rongeur » ou «

primate non humain ») et le nombre d'animaux prévu dans le projet (identique au 3.4.10).

### *La France et la Commission Européenne*

Le système prévoit que des inspecteurs communautaires aient la possibilité de visiter les autorités nationales et locales : le ministère chargé de l'agriculture, le ministère chargé de la recherche. Dans tous les cas les établissements du terrain ne sont pas concernés en particulier. Ces visites permettront de vérifier que les inspections des établissements par les DDPP sont conduites dans les règles (harmonisation européenne).

Par ailleurs, certains rapports devront être rendus annuellement par chaque Etat à la Commission. Il y en a trois précisément : un rapport annuel sur les dérogations aux méthodes de mise à mort, un rapport sur les statistiques d'utilisation d'animaux à des fins scientifiques, le premier était à rendre pour le 10 novembre 2015, puis tous les ans et un rapport sur la mise en œuvre de la directive, à remettre au plus tard le 10 novembre 2018). A noter pour le rapport sur les statistiques : la gravité réelle des procédures expérimentales devra être reportée et les seuls les animaux impliqués dans des procédures expérimentales terminées pour l'année considérée seront comptabilisés. Cela implique que s'il y a réutilisation d'animaux pour une procédure expérimentale ultérieure (dans l'année considérée ou sur des années successives), les animaux seront comptés deux fois.

## L'utilisation de la plateforme et des applications APAFiS

Depuis 2013, le processus d'autorisation de projet repose donc sur une évaluation éthique et réglementaire d'un document de saisine qui a été défini par le MENESR. Ce document a d'abord été décliné sous format papier puis sous format électronique (déploiement entre fin 2014 et mi 2015). Nous allons présenter ci-dessous le fonctionnement de l'application (formulaire électronique pour rédaction d'un formulaire de saisine sur un poste informatique client) et de la plateforme APAFiS (pour Autorisation de Projet utilisant des Animaux à des Fins Scientifiques).

\*

\*\*

Le cœur du système est la plateforme, espace totalement sécurisé situé au MENESR, et qui permet de déposer, puis de récupérer les projets, via le web, ainsi que de renseigner (par les acteurs pertinents) les différentes étapes de la vie d'un projet jusqu'à son autorisation. Cette plateforme contient aussi des outils d'échanges entre les personnes enregistrées.

Les fichiers contenant les projets qui peuvent être déposés (par les Etablissements Utilisateurs) et récupérés (par les Comités d'Éthique) sur cette plateforme sont des fichiers cryptés. Ce cryptage rend obligatoire l'utilisation d'une application dédiée d'une part pour la saisie et le cryptage du côté des EU, et d'autre part pour le décryptage et l'évaluation, côté CEEA. Il existe donc deux applications

accompagnant la plateforme : une pour les EU, et l'autre pour les CEEA. Dépendamment des rôles de chacun dans le nouveau système, une personne peut avoir besoin d'une ou des deux applications.

L'application destinée aux EU est celle qui va permettre de saisir les informations nécessaires dans le formulaire. Cette application permet de renseigner électroniquement un formulaire pratiquement identique au formulaire papier actuel, avec limitations automatiques sur les nombres de mots, des bulles d'aide, des contrôles de saisie, etc. Après validation définitive, le formulaire est crypté en format « .apafis ». Par contre, avant validation définitive, l'application génère des fichiers en format « .xml », non cryptés, qui peuvent servir à du travail collaboratif ou fractionné dans le temps, à l'intérieur de l'EU où le projet sera mis en œuvre.

L'application destinée aux CEEA est celle qui permet d'ouvrir (décrypter) les fichiers « .apafis », et de générer un fichier « .pdf » pour l'évaluation éthique par les membres du CEEA.

### *Déclinaison pratique pour les EU*

Le Ministère envoie aux EU (leur responsable officiel et juridique) un mail incluant un mode d'emploi (avec un lien) et des codes permettant aux personnels utilisateurs d'animaux de télécharger et d'installer l'application destinée aux EU. Cette application nécessite que le poste client informatique soit équipé de Java 7 ou supérieur. Comme indiqué plus haut, cette application va permettre de générer des nouveaux formulaires de demande d'autorisation de projet ou de continuer un travail déjà commencé sur un formulaire existant.

Cette application, logiquement, doit être déployée sur tous les postes des concepteurs et des personnes qui participent à la rédaction des projets. Le lien et les login/mot de passe permettant de télécharger cette application sont donc à destination d'un nombre de personnes indéfini et potentiellement grand dans chaque EU.

L'étape suivante, une fois que le projet est entièrement rédigé et finalisé, est le dépôt sur la plateforme APAFiS. Contrairement à ce qui est vrai pour le téléchargement de l'application permettant la rédaction des projets, le nombre de personnes qui sont à même de déposer un projet validé pour un EU donné sur la plateforme doit être très limité. Il est effectivement à l'origine, c'est-à-dire au départ du ministère, au nombre de deux : le responsable officiel/juridique de l'EU (identifié plus haut et identifié comme tel dans les dossiers d'agrément d'établissement utilisateur auprès de sa DDPP), et son délégué, qui a été décidé en concertation avec le milieu de la recherche : ce délégué n'a aucune responsabilité juridique, mais présente l'avantage d'être beaucoup plus proche des acteurs de l'expérimentation animale que le responsable juridique. A cette fin, le Ministère a prévu une procédure de transmission originale des noms d'utilisateurs (login) et des mots de passe, qui est résumée ci-dessous:

Le login est personnel, à l'établissement utilisateur et le mot de passe aussi, mais il est composé de deux parties, dont la première, appelée « code 10 », est celle de l'établissement (et cette partie n'est envoyée qu'au responsable officiel de l'EU). La personne qui centralise les projets pour son EU est le responsable ou plus souvent son délégué et c'est ce délégué qui reçoit la seconde partie du code appelée « code 8 ». Elle se connecte sur la plateforme, après avoir obtenu de son responsable d'EU le code 10, avec le jeu de codes

agencés sous la forme code 10-code 8, puis elle dépose le fichier crypté, avec une extension « .apafis ».

Etant donné que les responsables d'établissements sont (évidemment) responsables de ce qui se passe dans leur EU, il est logique (mais pas obligatoire), qu'ils procèdent eux-mêmes à une ultime vérification du formulaire (au moins pour ce qui concerne les informations administratives) ou qu'ils délèguent cette mission à leur délégataire justement, en lequel il a toute confiance. Le délégataire peut ainsi crypter le dossier de demande d'autorisation de projet en cliquant sur « Valider Définitivement ». A ce stade, le fichier généré peut être déposé sur la plateforme. Dans tous les cas, c'est le binôme responsable d'EU/délégataire qui dépose en pratique le fichier crypté sur la plateforme du MENESR, et c'est le responsable de l'EU, qui est ne l'oublions pas le responsable juridique de projet dans le décret (à ne pas confondre avec le responsable de la mise en œuvre générale du projet). Pour ce qui est de l'utilisation pratique de la plateforme, le MENESR a produit un guide qui est facilement consultable sur la plateforme. Il est à noter deux détails importants :

- Dès qu'un fichier est validé définitivement, un nom 'versionné' lui est donné. Ce nom permet la traçabilité et le suivi des versions des documents validés : il ne doit en aucun cas être modifié (au risque de rendre le fichier inutilisable). De même, aucun fichier 'versionné' ne doit être supprimé, car la version V1 et la version terminale sont nécessaires pour la rédaction de la notification d'autorisation de projet.

- En même temps, un fichier correspondant au même contenu, avec un nom identique mais une extension « .xml », est généré : c'est le fichier sur lequel il faudra travailler suite aux échanges avec le CEEA et le ministère, car c'est bien exactement la version déposée,

mais dans un format modifiable (non crypté), et qui doit rester interne à l'EU.

### *Déclinaison pratique pour les comités d'éthique en expérimentation animale*

Dès qu'un responsable d'EU (ou son délégataire) dépose un projet crypté pour demande d'autorisation sur la plateforme APAFiS, le président du comité correspondant et le vice-président, ou le secrétaire, ou toute autre personne identifiée comme pertinente (cela dépend des CEEA), bref, une personne qu'on va appeler l'adjoint du président, sont prévenus par courriel qu'un projet que le comité doit examiner a été déposé.

Par la suite, grâce à un jeu de login/mot de passe, le président/adjoint accède aux projets des EU qui dépendent de leur CEEA, puis peut télécharger le fichier crypté. Là aussi, et de façon 'miroir' à ce que nous avons décrit pour les EU, ils doivent avoir installé une application CE qui va leur permettre d'ouvrir le fichier crypté (apafis). Cette application leur permet aussi de générer un fichier de type pdf consultable au moyen de logiciels gratuits sur les postes clients des membres du CEEA.

Les membres du CEEA peuvent donc évaluer le projet à partir de cette version pdf, puis le président se reconnecte sur la plateforme et peut faire changer le projet d'état : Avis favorable, Avis défavorable ou Attente de renseignements complémentaires, en accompagnant ce changement d'état d'un commentaire dans la fenêtre de communication prévue.

### *Autre fonction de la plateforme : la foire aux questions*

La plateforme contient déjà une FAQ qu'il faut prendre l'habitude de consulter car elle traite des problèmes classiques rencontrés par les déposants jusqu'à maintenant : la plupart des réponses y sont postées par le ministère, car ces réponses sont susceptibles d'intéresser le plus grand nombre. Si toutefois vous avez un problème non encore évoqué, vous pouvez poser votre question dans l'espace dédié.

### *Erreur à ne pas commettre :*

Demander aux concepteurs de projet de déposer eux-mêmes leurs projets (ce que certains EU ont d'ores et déjà fait). En effet, ceci revient à mettre en péril la confidentialité de votre patrimoine scientifique. De plus, les responsables d'EU/délégataires perdent de facto tout contrôle sur les projets qui seront censés être mis en œuvre dans leur établissement. Dans un cas extrême, dans cette configuration, on pourrait avoir un projet qui est autorisé et infaisable dans un EU (exemple : sur une espèce pour laquelle l'EU n'est pas agréé, et le concepteur ne le savait pas).

N'oublions pas que même si de nouvelles responsabilités sont apparues au sein des établissements utilisateurs (responsables du suivi de la compétence, du bien-être animal, de la mise en œuvre générale du projet), le responsable de l'établissement est le responsable suprême et il est particulièrement mis en exergue désormais avec deux prérogatives majeures : l'hébergement des animaux (agrément) et les projets réalisés dans l'établissement utilisateur (autorisations de projet). Il apparaît donc fortement ciblé, tant vis à vis de ce qui est du ressort du MAAF (Ministère de l'Agriculture et de la Forêt) que de ce qui est du ressort, émergeant avec la nouvelle réglementation, du MENESR.



# La rédaction des demandes d'autorisation de projet

L'utilisation pratique du système informatique (plateforme centralisée et applications APAFIS EU et APAFIS CE des postes clients) étant maintenant bien décrite et expliquée, nous vous proposons de vous aider concrètement à remplir du mieux possible ce formulaire électronique de saisine, en passant en revue toutes ses rubriques.

\*

\*\*

Regardons donc maintenant quels sont les principes qui permettent une évaluation éthique la plus simple possible, tout en étant conforme d'un point de vue réglementaire aux attentes du CEEA et du MENESR, en produisant un formulaire conforme aux attentes du CEEA et du MENESR. Le but n'est pas de reprendre la Notice du formulaire, ni les bulles d'aide de l'application, mais bien d'essayer d'aider les déposants en listant ce qui est concrètement requis ainsi que les oublis, erreurs ou mécompréhensions les plus courantes lors de la préparation de ce formulaire électronique de demande. Il est toutefois important de garder en mémoire que cette démarche, qui semble très « administrative » au regard du document APAFiS, doit s'inscrire dans une marche éthique à proprement parler de la part du chercheur concevant son projet. Il est d'ailleurs recommandé de ne pas tomber dans la frénésie du « copier/coller » à partir de demandes de crédits lorsqu'on s'attache à remplir le formulaire APAFiS. La démarche intellectuelle n'étant pas du tout la même.

La première chose à prendre en compte est que tous les paragraphes de la demande d'autorisation de projet sont motivés par les textes réglementaires. Il est donc clair que certains comités d'éthique peuvent souhaiter obtenir plus d'informations que celles qui sont demandées dans le formulaire. Néanmoins, dans son rôle officiel pour l'autorisation de projet, celui-ci n'est pas critiquable puisqu'aucun texte réglementaire ne peut lui être opposé : il reprend tout ce qui est exigé par ces textes.

Nombre de déposants remplissent les différentes parties avec des informations redondantes, ou en oubliant certaines qui sont importantes, par méconnaissance des textes de transposition de la Directive 2010/63<sup>4</sup>. Nous allons tenter de poser un socle commun d'aide à l'utilisation du formulaire dans le but de faciliter le travail des rédacteurs de demandes d'autorisation de projet, du CEEA et des autorités de contrôle.

Par ailleurs, dans l'esprit de la Directive, et de la nouvelle réglementation, il s'agit de pouvoir avaliser ou pas un ratio bénéfice / risque en fonction des éléments fournis dans la demande (pour aller plus loin voir la référence 1). Il est donc indispensable que cette demande contienne les informations permettant ce jugement. Nombre de déposants pensent que le comité d'éthique ne va évaluer que la partie « risques, contraintes, douleur » pour l'animal, sans mettre en regard la partie bénéfice pour la société. C'est l'erreur principale de laquelle découlent les écueils les plus problématiques. La nécessaire évaluation de la partie bénéfice attendu du projet exige d'avoir des informations sur la question posée et l'apport potentiel des résultats pour la société. Ceci est primordial, et le corollaire de ceci est que toute procédure expérimentale (brique concrète du projet) doit être évaluée au regard du bénéfice attendu. Des

procédures expérimentales génériques, si elles sont tout à fait légitimes d'un point de vue descriptif et opérationnel en tant que procédures opératoires standards (« SOPs »), n'induiront pas le même jugement en fonction du contexte dans lequel elles sont prévues. Il n'est donc pas possible de faire valider une « SOP » générique par le comité d'éthique, puis de le décliner sans aucun jugement dans divers projets ayant des finalités très différentes. Dans chaque cas, en effet, le formulaire insiste d'ailleurs sur la pertinence et la justification (et pas uniquement sur le mode opératoire, qui demeure bien sûr primordial, mais qui ne suffit pas). A l'opposé, certains concepteurs pourraient être tentés de penser tous projets parfaitement fondés du point de vue scientifique et technique a un bénéfice évident pour la société. Là encore, il faut étayer au maximum les bases du projet pour convaincre le CEEA de ce bénéfice. L'utilisation de techniques obsolètes (même si efficaces et bien maîtrisée), ou des questions scientifiques dont les résultats sont déjà disponibles dans la littérature n'auront que peu de poids du côté « bénéfiques » de la balance. Par exemple, un projet reposant sur la génération de souris transgéniques par transgénèse ciblée aura plus de chance d'atteindre ses objectifs que s'il reposait sur une technique d'insertion aléatoire. De même, un projet techniquement irréprochable visant à élaborer un vaccin contre l'hépatite B ou un traitement contre l'hépatite C aura un impact très faible au niveau bénéfice pour la société, étant donné qu'ils existent déjà.

\*

\*\*

L'écriture du résumé non technique (RNT) est une partie importante et délicate de l'élaboration de la DAP. En effet, il est destiné au grand public, et obligatoirement mis à sa disposition de manière anonyme, sur un serveur web public. Il est publié par le ministère pour les

projets autorisés dans le but d'informer la société. Il est donc la « vitrine » de la recherche utilisant des animaux pour le grand public. Il doit expliquer avec des mots simples, facilement compréhensibles donc non techniques la question posée dans le projet. Il doit permettre de convaincre la personne non spécialisée dans les questions relatives à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques du CEEA que l'équilibre bénéfice/ risque (bénéfice attendu par la société / contraintes pour les animaux) est en faveur de la réalisation du projet. Au-delà, il doit permettre de convaincre les membres de la société civile et le grand public, de l'intérêt du projet, et de sa légitimité (bénéfices attendus, modalités de réalisation). Il doit donc aussi détailler les mesures concrètes prises dans ce projet particulier pour mettre en œuvre la règle des 3R. A ce titre, il est possible de reproduire (intégralement ou de manière synthétique), le contenu du paragraphe 3.4.1 au titre du remplacement. Pour la réduction, les informations devraient être extraites du paragraphe 3.3.5, et aussi du 3.4.10. Pour le raffinement, la stratégie générale doit se retrouver dans le 3.3.5 et détaillée dans les procédures expérimentales (paragraphe dédiés, en § 4.2, cf. infra). Ces informations doivent donc être reprises dans le paragraphe 2 (RNT). On voit donc d'emblée, qu'à l'instar du résumé d'une publication scientifique, il n'est pas possible de rédiger le paragraphe 2 avant d'avoir terminé la rédaction du projet, et qu'il n'est pas possible que le paragraphe 2 soit une copie ou un simple résumé simplifié du paragraphe 3.3.2 (résumé scientifique). En effet, il n'a ni le même but, ni le même public.

Dans la partie 3.1, qui est administrative, peu de choses à dire, si ce n'est que le responsable de la mise en œuvre générale du projet dans l'EU et de sa conformité à l'autorisation (responsable MOE) est identifié et sera un interlocuteur privilégié des autorités, du comité d'éthique comme du ministère, de même que le responsable de

l'établissement utilisateur qui est de facto responsable de tous les projets qui s'y déroulent. Autre élément parfois méconnu : le responsable du bien-être animal est une personne nommée par le responsable de l'établissement, et ce n'est donc pas le déposant ou quelqu'un de son équipe (sauf cas très particulier). La majorité de cette partie 3.1 est dépendante de l'établissement et ne change pas (ou rarement) d'un projet à l'autre dans un établissement donné (mis à part le responsable de la mise en œuvre du projet et de sa conformité à l'autorisation).

La partie 3.2 permet de documenter que d'un point de vue légal, toutes les compétences requises pour la mise en œuvre d'un tel projet seront effectivement réunies (mais pas nommément). Ceci est réglementairement indispensable (auparavant, plusieurs comités vérifiaient les personnes exactes prévues pour mettre en œuvre le projet avec leurs compétences : ces responsabilités sont maintenant bien définies et ont été transférées au responsable des formations et compétences de l'établissement, lui aussi officiellement nommé).

\*

\*\*

### *Traisons des points concernant les projets.*

Pour la partie justification légale, éducative ou scientifique du projet (§ 3.3.1), les modalités de réalisation sont détaillées dans la Notice. Néanmoins, nous pensons utile d'insister sur un point important. Dans tous les cas, les mentions portées doivent être précises et conformes à ce qui est attendu. En effet, dans le cas contraire, le CEEA se verra obligé de faire, en plus de l'évaluation éthique, une évaluation scientifique de la question posée. Il est toujours assez complexe de délimiter la « frontière » entre une évaluation éthique pure et une évaluation scientifique. Dans tous les cas, si la justification

scientifique portée au §3.3.1 n'est pas suffisamment documentée pour être convaincante, les déposants s'exposent à un avis défavorable (l'équilibre bénéfice pour la société / contrainte pour l'animal devient trop peu documenté et donc défavorable à la mise en œuvre du projet, si la question scientifique elle-même n'est pas inattaquable). N'oublions pas que toute utilisation d'animal de laboratoire est interdite si elle n'est pas indispensable pour atteindre un objectif donné. Ce point 3.3.1 va de pair avec le point 3.3.2.

Le paragraphe de résumé scientifique (§3.3.2) doit expliciter de façon aisément compréhensible par des scientifiques la question posée par le projet dans son contexte synthétique (état de l'art), ainsi que les modalités choisies pour tenter de répondre à cette question. Ici donc doivent être montrés le contexte documenté (sans redondance) dans le cadre de ce projet et de la question scientifique qu'il propose d'aborder et doivent être démontrées l'importance et la logique des différentes procédures expérimentales constitutives du projet (sans les détails techniques, mais de façon à permettre de comprendre pourquoi mettre en œuvre ces procédures expérimentales et comment elles seront réalisées et enchaînées éventuellement). Encore une fois, il est clair que cette partie n'a que peu de rapport avec l'exercice demandé au paragraphe 2, qui est lui à destination du grand public et qui doit comprendre toute une partie sur la mise en œuvre des 3R. Dans les faits, après la lecture de ce résumé (§3.3.2), les évaluateurs doivent avoir les informations pour établir le ratio bénéfice / risque (en être convaincus) et être prêts pour juger la stratégie de réduction et de raffinement (§3.3.5), ainsi que les modalités pratiques de réalisation (procédure expérimentale). Il restera aussi à démontrer le caractère indispensable et incontournable du recours à l'animal vivant (ce qui doit être fait au § 3.4.1).

Concernant la partie 3.3.3, sur la ou les méthode(s) de mise à mort prévue(s), il est important de prendre en compte l'Annexe IV de l'arrêté (Arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles). Si une méthode interdite pour l'espèce prévue doit être utilisée, il est nécessaire de faire une demande de dérogation justifiée scientifiquement, au moyen du paragraphe 3.3.4 (les détails de réalisation doivent être indiqués dans la ou les procédure(s) expérimentale(s) correspondante). Sur des animaux inconscients (et qui ne reprendront pas conscience : profondément endormis), il est aussi possible d'utiliser d'autres méthodes. Il est logique dans ce cas de justifier l'utilisation de ces autres méthodes dans la DAP, et par le même coup, de demander l'avis du CEEA. L'exsanguination, par exemple, est considérée dans l'Arrêté comme une méthode de confirmation de la mise à mort. D'un autre côté, l'exsanguination peut être requise pour la perfusion intracardiaque à l'aide d'un fixateur, et si elle est indispensable, il est plus éthique de la considérer comme une procédure expérimentale sans réveil plutôt que de tenter de l'inclure dans les méthodes de mise à mort. Précisons aussi, que pour certains projets, dépendamment du déroulé du projet, il peut arriver que cette partie n'aie pas à être remplie. Autre point, pour les fœtus ou les nouveau-nés de rongeurs, la méthode souvent utilisée est la décapitation. Celle-ci n'est autorisable que si d'autres méthodes ne peuvent être utilisées et il faut par conséquent donner les informations nécessaires au comité d'éthique.

Le paragraphe 3.3.5 est un des plus problématiques des DAPs, en général. Une grande majorité de déposants ne comprennent pas ou peu ce qui est attendu. Néanmoins, ce paragraphe est essentiel car il va permettre de documenter les stratégies générales concernant la

réduction et le raffinement. En effet, il est demandé l'approche statistique pour calculer au plus juste l'effectif des lots d'animaux (repose en général sur des calculs de puissance, formules à l'appui), et aussi pour réduire la douleur, la souffrance et l'angoisse (une partie du raffinement). A la fin, il est demandé également les tests statistiques prévus : ceci s'applique logiquement aux tests prévus pour analyser a posteriori les résultats. C'est un point auquel il est possible d'expliquer une stratégie générale d'analyse finale (et donc à ne pas confondre avec l'approche statistique des calculs d'effectifs), et idéalement, d'analyse longitudinale (plus puissante et qui contribuera à la réduction et au raffinement à travers l'optimisation de l'utilisation de chaque animal). Il faut aussi faire très attention aux analyses en cours de déroulement, qui ne peuvent se faire en statistiques paramétriques classiques qu'à certaines conditions bien définies et peu maîtrisées par la grande majorité des biologistes. Attention aussi à l'analyse des duplicatas ou des triplicatas : de nombreuses erreurs sont faites à ce niveau. En effet, les calculs d'effectifs génèrent un nombre d'animaux minimum nécessaire et suffisant pour atteindre un résultat significatif avec un risque maîtrisé et défini. Dupliquer l'expérience n'a aucune justification mathématique si tous les facteurs de variabilité ont bien été inclus dans le calcul d'effectif. Accessoirement, ce paragraphe va aussi permettre de rédiger une bonne partie du résumé non technique (§2). En ce qui concerne le raffinement, il est question des mesures de raffinement à appliquer pour le projet présenté. Il ne faut pas indiquer ici les mesures de raffinement au cours de l'hébergement, de type enrichissement standard ou paramètres environnementaux, car elles relèvent d'une autre autorisation : l'agrément de l'établissement par la DD(CS)PP, dont tous les animaux (expérimentaux ou non) bénéficient dans l'animalerie. Il ne faut pas non plus oublier ici les stratégies d'optimisation de l'utilisation de chaque animal, qui sont des formes



de raffinement souvent méconnues ou oubliées, et qui sont souvent aussi susceptibles de contribuer à la réduction. Ceci inclut les analyses et recueil de données longitudinales, un des meilleurs exemples est l'imagerie non ou peu invasive, *in vivo*, sous anesthésie, à des temps réguliers (l'animal imagé est son propre témoin : réduction et raffinement sont au rendez-vous).

\*

\*\*

*Abordons maintenant les points concernant plus précisément les animaux.*

La partie §3.4.1 est primordiale car elle permet de déterminer le caractère légal ou pas de l'utilisation d'animaux de laboratoire vivants pour la mise en œuvre du projet examiné (pour obtenir la réponse à la question posée par ce projet). Il faut documenter d'une façon claire et synthétique le fait que le recours à l'animal est incontournable (et pas simplement qu'il serait intéressant ou d'un apport documentaire important). A défaut, le recours à l'utilisation d'animaux serait de facto illégal, et l'avis ne pourrait être que défavorable.

La justification de l'espèce (§3.4.3), et donc du choix du modèle doit aussi être faite soigneusement. Il est souvent établi qu'il est possible pour plusieurs questions d'utiliser (par exemple pour « screener » diverses stratégies ou des panels de molécules), des espèces moins sensibles (telles que la drosophile à titre de simple exemple). Le comité doit donc avoir la conviction que ceci n'est pas possible.

Les questions §3.4.4 à §3.4.7 visent aussi des catégories particulières d'animaux pris en compte différemment dans la réglementation. Il est donc important de les remplir avec soin, mais ce sont des paragraphes simples à renseigner, et qui concernent une minorité de déposants.

Les paragraphes 3.4.8 et 3.4.9 reposent sur l'obligation d'utiliser, pour des espèces particulières listées dans l'arrêté correspondant, des animaux provenant de fournisseurs (au sens large) professionnels dédiés (établissements éleveurs ou fournisseurs). Il demeure possible d'obtenir des animaux élevés sur place (« Votre établissement fournit-il tout ou partie des animaux du projet ? »), ou de collaborateurs (« un autre établissement utilisateur »), les différentes possibilités pouvant être combinées. Le paragraphe 3.4.8 comporte aussi, dès que l'on coche la case « Animaux génétiquement altérés », un ensemble de sousquestions qui ont aussi un support réglementaire. En effet, dans ce cas, il peut s'agir d'un mutant naturel (ayant été isolé suite à l'apparition naturelle d'une mutation dans la population), ou bien d'un organisme artificiellement génétiquement modifié. Dans les deux cas, il est nécessaire de déterminer a priori le caractère dommageable ou pas du phénotype des animaux. En effet, si des animaux ont un phénotype dommageable, leur existence entière est réglementairement une procédure expérimentale, qui doit, à ce titre, être décrite et autorisée dans un projet pour être légale, l'existence de ces animaux étant elle-même une contrainte expérimentale pour eux (ceci concerne précisément les individus ayant eux-mêmes le phénotype dommageable). Parfois, l'on se pose la question de savoir si des modèles d'animaux génétiquement altérés (Nude, SCID, etc.) sont des modèles qui présentent un phénotype dommageable. Il faut examiner s'il y a une altération du comportement normal de l'espèce. Si le comportement est normal et si aucune mesure de raffinement particulière au cours de l'hébergement de ces modèles ne doit être ajoutée en plus de celles des mesures de raffinement et/ou enrichissement prévues dans le cadre de l'agrément général de l'animalerie, alors le phénotype n'est pas dommageable. Si le comportement est anormal, il faudra envisager des mesures de raffinement spécifiques pour soulager la contrainte liée à l'expression

du phénotype dommageable... et dédier une procédure expérimentale à cela dans le dossier, ne serait-ce que pour pouvoir expliquer ces mesures de raffinement particulières. Notons que le caractère dommageable est aussi à juger au regard des conditions exactes de vie de ces animaux dans l'établissement (un avis de la structure du bien-être et du vétérinaire référent est donc indiqué pour cette détermination).

Le paragraphe 3.4.10 nous demande d'indiquer aussi une information qui doit être reportée dans le RNT (§2) : le nombre total d'animaux du projet. Ce nombre résulte de la stratégie de réduction (§3.3.5) et forcément des justifications qui sont données dans chaque procédure expérimentale. Il est donc recommandé de le renseigner après avoir terminé la définition de toutes les procédures expérimentales. Le paragraphe de justification à ce niveau doit permettre au comité d'éthique de recalculer précisément, pour chaque procédure expérimentale et pour chaque expérience, le nombre d'animaux utilisés. Il est tout à fait possible et logique de référer aux procédures expérimentales qui comportent aussi des paragraphes de justification des nombres. Notons ici qu'il est possible de donner des schémas et tableaux en tant qu'annexes pour clarifier ce paragraphe (et d'autres), mais n'oublions pas que la demande doit se suffire à elle-même. Ces documents ne doivent donc pas contenir d'informations essentielles qui ne seraient pas dans la DAP elle-même.

Le paragraphe 3.4.11 est aussi relié à une considération réglementaire, certains stades de développement étant traités différemment dans la réglementation. Celui-ci doit donc être décrit et précisé en donnant les raisons scientifiques d'utilisation de ces stades spécifiques.

Le sexe (§3.4.12) doit aussi être indiqué et justifié. Si les deux sexes peuvent être utilisés et que le sexe est indifférent, ceci doit être simplement expliqué.

Le paragraphe 3.4.13 est bien entendu très important. En effet, il permet de décrire au minimum des points d'arrêts, déterminés a priori, qui permettront de mettre fin de façon suffisamment précoce à la souffrance des animaux. Ces points doivent être des points précis, quantifiables et objectifs, et doivent pouvoir être déterminés par toute personne compétente. En effet, ils doivent être à la disposition de la structure du bien-être et du personnel en charge des soins aux animaux. Il n'est donc pas possible de mettre des formules évasives, floues, comme on en voit encore trop souvent. Dépendamment des procédures expérimentales, il peut être pratique et indiqué de mettre en place un système de « scoring » qui permettra de déterminer l'atteinte précise d'un seuil d'arrêt. Les mesures de type point limite « précoce » induisant la mise en place de surveillance ou d'observation spécifique sont plutôt à indiquer dans la procédure expérimentale concernée dans le paragraphe prévu (cf. infra). Une information primordiale, qui est souvent oubliée est aussi la périodicité de recueil des paramètres de détermination des points limites (souvent oubliée, ou bien, régulièrement, on constate des propositions de recueil à des périodicités trop espacées).

\*

\*\*

*Enfin, terminons par les procédures expérimentales.*

La description des procédures expérimentales doit indiquer tout d'abord la finalité des procédures expérimentales (les modalités sont très clairement indiquées dans la Notice et les bulles d'aide). Par la suite, les procédures expérimentales sont décrites individuellement.

Le principe général est que le comité d'éthique doit pouvoir savoir ce que chaque animal (ou chaque lot d'animaux) subira ou pourra subir comme contrainte, contrainte étant ici pris au sens de douleur, souffrance, angoisse ou dommage durable équivalents ou supérieurs à ceux causés par la fameuse piqûre d'aiguille. Le responsable MOE doit se demander si les actes expérimentaux qu'il envisage pour son projet sur les animaux vivants entraîneront une contrainte pour les animaux.

Toutes les opérations au seuil réglementaire (voir la partie précédente) ou au-dessus doivent :

- être décrites avec suffisamment de détail ;
- être faites sous anesthésie (sauf demande de dérogation comportant une justification scientifique dans le paragraphe prévu à cet effet (« Indiquez le cas échéant les raisons scientifiques justifiant une dérogation à l'anesthésie des animaux ») ;
- être mises en œuvre sur des animaux bénéficiant d'un environnement enrichi (sauf demande de dérogation comportant une justification scientifique dans le paragraphe prévu à cet effet (« Indiquez le cas échéant les raisons scientifiques justifiant une demande de dérogation aux conditions d'hébergement des animaux »)).

Par la suite, les lots et les nombres d'animaux par lots doivent être clairement explicités et justifiés (et la synthèse de cette information doit logiquement alimenter le §3.4.10, dans la partie justification).

En ce qui concerne la structuration du dossier de demande d'autorisation projet et dans la mesure où :

- le comité doit pouvoir savoir ce que chaque animal pourra subir,
- il doit aussi pouvoir établir le ratio bénéfique / risque dans le contexte de la ou des question(s) posée(s) par le projet,

il est en général beaucoup plus simple (et c'est ce qui est prévu dans le formulaire) qu'une procédure expérimentale décrive des lots d'animaux jusqu'à la fin des expériences (et donc assez souvent jusqu'à la mise à mort). Dans le cas où des animaux doivent passer dans des procédures expérimentales successives, il faut préciser lesquels, indiquer qui prendra la décision (« Précisez si la décision a été prise par le vétérinaire ou toute autre personne compétente désignée par le responsable du projet »).

Un paragraphe concerne les prélèvements (fréquence, volume) : il s'agit des prélèvements *in vivo*, pour lesquels le *modus operandi* doit être détaillé. Il n'est pas requis de détailler les prélèvements *post-mortem*, car la procédure expérimentale ne concerne que les animaux vivants (ces informations peuvent néanmoins être données au titre de l'optimisation au niveau §3.3.2 et ainsi de l'aide à l'évaluation du bénéfique).

Le paragraphe suivant va permettre de détailler les méthodes pour réduire la douleur, la souffrance et l'angoisse, en détail, dans cette procédure expérimentale : ne pas faire de répétition avec le paragraphe concernant la pertinence et la description de la procédure expérimentale, puisque ces modalités sont prévues ici. Il manque souvent ici le raffinement des conditions d'hébergement, d'élevage et de soins, comme par exemple des mesures complémentaires de soin, d'alimentation adaptée, de surveillance particulière ; ceci est primordial et souvent manquant. En revanche, comme nous l'avons

déjà mentionné précédemment, les mesures d'enrichissement et d'hébergement classiques et imposée par la législation.

Le paragraphe concernant les mesures de réduction de toute forme de souffrance de la naissance à la mort concerne plutôt des mesures plus génériques non forcément liées à cette procédure expérimentale particulière, mais qui sont mises en place localement, pour le projet.

En toute logique, le paragraphe « Dispositions prises pour éviter tout double emploi injustifié des procédures expérimentales, le cas échéant » doit être rempli. Il fait appel aux mesures prises pour vérifier que ces questions n'ont pas déjà été adressées ailleurs (il faut donc considérer cette question et apporter quelques éléments), et aussi aux éléments de garantie de non-redondance à l'intérieur même du projet. Le comité ne manquera pas de rappeler le demandeur à l'ordre si ce paragraphe n'est pas rempli.

\*

\*\*

## La Réduction dans les demandes d'autorisation de projet

**D**e nombreux concepteurs ont des problèmes de présentation et de mise en exergue claire (« valorisation ») de leurs actions concrètes en faveur de la réduction lors de la rédaction des DAPs. Nous allons donc tenter de faire le point sur ce sujet moins simple qu'il n'y paraît de prime abord. En effet, il est important d'être capable de démontrer au comité d'éthique et à l'autorité comment concrètement cette préoccupation de réduction s'est traduite dans les faits dans le projet spécifique qui est présenté. Cette traduction concrète doit également être répercutée dans son esprit et ses principes au niveau du résumé non technique, qui est rappelons-le encore, à destination du grand public.

Il y a deux façons d'aborder ce sujet. La première est de regarder, parmi les actions qui sont théoriquement reconnues comme potentiellement contributives d'une réduction, lesquelles (et comment) s'appliquent au projet que nous sommes en train de rédiger.

L'autre possibilité est de réfléchir sans idée a priori, sans plan préexistant, sur le fait de réduire le nombre d'animaux prévus pour le projet, et donc sans utiliser un panel prédéfini d'actions possibles. Ceci ne permet souvent pas d'incrémenter beaucoup d'actions efficaces de réduction, et pourtant c'est ce que voient encore trop souvent les membres de comité d'éthique. Le déposant, dans ce cas, va essayer de calculer « au plus juste » le nombre d'animaux requis (ce



sera l'essentiel de la démarche de réduction du projet), et dans le meilleur des cas, d'utiliser des témoins communs, voire de présenter des expériences qui ne se réaliseront peut-être pas (ceci est parfaitement valide, mais ne constitue pas un effort dans le sens de la réduction).

Ces approches ne sont pas exclusives, mais la première permet donc de ne rien oublier et de passer toutes les possibilités théoriques en revue, et d'appliquer celles qui peuvent l'être, tandis que la deuxième conduit souvent à des insuffisances importantes, pas nécessairement à de la réduction, mais juste à une vérification que le nombre d'animaux utilisés sera compatible avec la production de données statistiquement significatives.

Avant de mettre en place une réflexion conduisant à une éventuelle obligation d'utiliser des animaux à des fins scientifiques pour répondre à une question, les chercheurs doivent forcément avoir obtenu des données préalables (certaines souvent *in vitro* ou à minima par des données de la littérature). Celles-ci doivent être rapidement résumées (§ 3.3.2) au titre du remplacement (le point d'épuisement des méthodes de substitution a effectivement été atteint, le projet est arrivé dans une impasse, l'utilisation d'animaux est indispensable), et de la réduction. En effet, tout criblage et aussi toute expérimentation antérieure avec ou sans animaux doit avoir été examinée, évaluée et épuisée avant de considérer le *vivo*. A ce stade, le « design » d'expériences utilisant des animaux peut probablement être envisagé. Nous ne nous étendrons pas plus sur cette partie qui concerne essentiellement le remplacement, notre propos ici étant la mise en œuvre et en exergue de la réduction dans les DAPs.

Passons donc en revue les possibilités théoriques connues de réduction, non sans avoir posé un préalable très important. La

première action, qui n'est pas en soi de la réduction est bel et bien de calculer précisément (et en utilisant une méthode de mathématiques appliquées dérivée du calcul de puissance, ces formules et calculs devant être inclus dans la DAP) le nombre nécessaire et suffisant d'animaux, de sujets, qui vont permettre de répondre à la question ou à une sous-question du projet. Ceci implique de poser des questions claires afin de définir des lots subissant des conditions prédéfinies, avec une ou plusieurs variables mesurées (unités, modalités, périodicité de mesure décidées). Les investigateurs cliniques qui font de la recherche sur les êtres humains sont très habitués à cet exercice. Le nombre peut être impacté par les méthodes d'analyse prévues, et là on pourra parler de réduction liée à des méthodes statistiques. Ce point est important, car si toutefois les concepteurs prévoient un nombre d'animaux insuffisant, c'est tout le projet qui sera caduc et par là même, l'utilisation des sujets enrôlés inutile, ce qui serait évidemment contraire à l'éthique la plus élémentaire.

La justification précise du nombre d'animaux à utiliser est requise pour une évaluation éthique mais n'est pas en soi une méthode de réduction. Dans certains cas, cette justification peut ne pas faire appel à des calculs de puissance. C'est le cas dans l'enseignement, les maintiens de lignées, la production de tissus ou d'anticorps, par exemple. Dans ce cas, le rationnel sera exact mais différent.

Il existe des méthodes statistiques qui permettent d'obtenir plus d'informations à partir d'un seul et même animal. Citons comme exemple les méthodes statistiques d'analyse longitudinale : on suit l'animal dans le temps sur un paramètre donné mesurable (exemples : poids corporel, volume de tumeur, courbes de type survie, etc.). Dans ce cas, il est possible de prévoir les méthodes de modélisation de l'évolution de ce phénomène (linéaire ou non), puis l'analyse des

résultats par comparaisons statistiques des courbes d'évolution. Il est évident que quand l'utilisation de telles méthodes est possible, le nombre d'animaux requis pour démontrer un effet significatif sera grandement réduit par rapport au cas caricatural (mais courant) où les expérimentateurs vont attendre un temps unique prédéfini (la fin de la procédure expérimentale), auquel ils recueilleront les données puis les analyseront au moyen de méthodes simples de comparaison (type test de Student, de Mann-Whitney-Wilcoxon ou analyse de variance à un temps de mesure). L'utilisation de certaines méthodes statistiques, dans des conditions bien définies, peut donc contribuer à la réduction. A contrario, il n'est pas possible de considérer que le simple fait d'appliquer en général des méthodes statistiques permettra systématiquement une réduction (ceci serait un abus de langage, en effet, le simple calcul du nombre d'animaux nécessaire et suffisant ne constitue pas en soi un point de réduction, mais simplement une application des bonnes pratiques et de l'éthique).

D'autres stratégies pour réduire le nombre d'animaux existent, par augmentation de la puissance. Par exemple, pour des études exploratoires ou de faisabilité, il est possible de prendre un risque de première espèce plus élevé (10% au lieu de 5% par exemple). On peut aussi choisir des variables non catégorielles (celles-ci demandent en effet des échantillons plus grands), mais plutôt des variables continues. L'ajout de covariables qui expliquent une partie de la variation du paramètre étudié peut permettre d'augmenter la puissance sans augmenter le nombre d'animaux (exemples de covariables à introduire dans un modèle linéaire pour analyse de variance: sexe, âge, portée, personne performant les expériences, etc.).

Les chercheurs doivent aussi démontrer les efforts qu'ils ont faits en vue de contrôler la variabilité de la réponse (mesure du paramètre

décidé pour la recherche en vue), et la précision de sa mesure. En effet, le contrôle, dans des plages prédéfinies, des paramètres environnementaux, sanitaires et génétiques sera un facteur de diminution de la variabilité de la réponse mesurée et donc de réduction. La raison en est simple : le calcul du nombre de sujets nécessaires dépend de la différence attendue entre les deux moyennes des lots à comparer et aussi de la variance du phénomène mesuré, qui elle-même dépend de la standardisation des conditions expérimentales. Les concepteurs devront donc s'attacher à démontrer la prise en compte de cette standardisation sur les trois plans cités plus hauts (environnement, sanitaire, génétique), voire sur d'autres, en fonction du phénomène étudié.

Au niveau méthodologique, le choix et le nombre des sujets témoins (contrôles) sont des aspects très importants. Tout témoin doit être correctement justifié et la possibilité d'utiliser des lots témoins communs non traités par exemple pour différents lots traités doit être évaluée, justifiée et pourra être éventuellement constitutive d'un facteur de réduction.

Toute méthode qui permet de récupérer le plus d'informations pertinentes possibles à partir de chaque animal permettra une optimisation (une des facettes du raffinement), mais aussi de la réduction présente ou future, puisque le recueil d'un maximum de données et leur partage permettront d'éviter des duplications futures. A ce chapitre, il faut citer la surveillance quotidienne avec le recueil écrit de tous les événements, ce qui s'inscrit dans la pathologie clinique (*in vivo*). L'utilisation de méthodes de criblage à haut débit, l'imagerie *in vivo* (le même animal peut être imagé plusieurs fois) sont des méthodes plus puissantes (au sens mathématique : voir ci-dessus)

et peuvent donc contribuer à la réduction : charge au concepteur de démontrer comment s'il retient ces modalités.

Le fait d'utiliser des modèles plus ciblés, plus fins, plus pertinents (exemple : récapitulation des mutations génétiques à l'origine d'un type de cancer dans une souris triple transgénique construite par la technique CRISPR Cas9 directement sur le fond génétique souhaité) va participer à la réduction par rapport à une approche sur des animaux non modifiés génétiquement dans lesquels l'évaluation de l'impact d'une combinaison thérapeutique sera inefficace et nécessitera, si elle est tentée, un grand nombre théorique d'animaux.

La Directive 2010/63 UE et ses textes de transposition prévoient aussi deux autres dispositions importantes pour contribuer à la réduction.

La première est de présenter les mesures prises pour vérifier l'absence de duplication d'expériences déjà effectuées localement ou internationalement. Les concepteurs devront donc s'attacher à démontrer qu'ils ont réalisé et réalisent en permanence une veille scientifique, et une intégration efficace de leurs données dans une base au moins locale (facilement disponible à leur communauté ou au plus grand nombre dans le cas de recherche académique).

La seconde est de présenter les mesures de récupération et de stockage des organes et tissus normaux ou d'intérêt en une banque locale de tissus ou de fluides. En effet, la constitution de ce type de banque est un facteur de réduction futur dans la mesure où elle permet d'éviter de commander des animaux pour les mettre directement à mort aux fins de récupération d'organes ou de tissus.

Pour finir, il nous semble important de revenir sur un point méthodologique important. Il est classique en science de « confirmer » les résultats en réalisant les expériences deux fois en trois fois indépendamment. Cette règle qui semble sacro-sainte dans de nombreux laboratoires (non problématique pour des western-blot par exemple et de bonne pratique en biologie cellulaire) pose problème vis-à-vis de nombreux chercheurs et comités d'éthique. En l'occurrence, il s'agit ici d'un problème méthodologique. En effet, comme pour des essais cliniques lors des différentes phases de développement d'un médicament, il ne viendrait à l'idée de personne de répéter 3 fois une phase I pour avoir confiance dans les résultats. La raison en est simple : le nombre de sujet est calculé a priori pour conclure statistiquement sur l'effet d'un médicament sur des critères principaux et secondaires. Par la suite, les résultats sont calculés selon les mêmes hypothèses qu'au départ, et rendent une probabilité d'efficacité. Le fait de répéter une expérience nécessite un traitement statistique particulier, avec des hypothèses de départ différentes. Ce qui n'est pas correct est, en gardant les hypothèses de départ, de compiler les résultats des expériences répétées pour déterminer une probabilité de réussite. En effet, dans ce cas, ceci revient à faire baisser artificiellement le risque d'échec alors que les hypothèses de départ restent les mêmes. Vis-à-vis du comité et des méthodologistes, si les chercheurs doivent faire des répétitions de leurs expériences, ils doivent impérativement démontrer pourquoi elles sont indispensables, et pourquoi le nombre total final de sujets est requis. Cependant, la répétition pour « confirmer » n'est pas, en elle-même, une justification valide, et elle va typiquement à l'encontre de la réduction.

Dans tous les cas, et pour conclure, une bonne partie de ce qui se rapporte à la réduction est en rapport avec la méthodologie d'une part

et avec les probabilités et les statistiques d'autre part. Il est donc important de s'assurer de la collaboration de professionnels compétents (consultants si nécessaire) dans le domaine des statistiques pour tout projet visant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques.

## Le Raffinement dans les demandes d'autorisation de projet

Les alternatives de raffinement (« refinement » : notion d'optimisation importante) désignent les modifications apportées à l'élevage ou aux procédures expérimentales afin de réduire la contrainte, la douleur et l'angoisse (ainsi que les dommages durables), tout en améliorant le bien-être des animaux utilisés pendant toute leur durée de vie et ceci en obtenant un niveau élevé d'informations pertinentes à partir de la même procédure. Au niveau d'une demande d'autorisation de projet, il va s'agir des mesures prévues dans ce cadre, qui doivent être prises en considération, incluses et bien explicitées / démontrées.

Comme déjà expliqué dans le BrefOPAL 7, ces mesures doivent être montrées dans les grandes lignes au niveau du paragraphe 3.3.5, puis les détails doivent être fournis dans les procédures. Certains paragraphes dédiés sont prévus à cet effet dans les procédures expérimentales pour une partie du raffinement (« Indiquez le cas échéant les méthodes pour réduire ou supprimer la douleur, la souffrance et l'angoisse (liste des médicaments - anesthésiques, analgésiques, anti-inflammatoires...en précisant les doses, voies, durées et fréquences d'administration), y compris le raffinement des conditions d'hébergement, d'élevage et de soins » et « Indiquez le cas échéant les dispositions prises en vue de réduire, d'éviter et d'atténuer toute forme de souffrance des animaux de la naissance à la mort »). Entre parenthèses, l'interprétation de la raison d'être de ces deux paragraphes a été sujette à débat dans la mesure où ils semblent se



recouper au moins partiellement (le premier incluant aussi les conditions d'hébergement, d'élevage et de soins). Finalement, un résumé factuel des mesures prévues par les concepteurs doit être inclus dans le §2 « Résumé Non Technique ».

Ceci étant dit, il est clair que la demande d'autorisation de projet (DAP) comporte donc de nombreuses occasions de faire valoir toute mesure prévue de nature à contribuer au raffinement, et donc aussi à l'optimisation durant les procédures expérimentales et ce pendant toute la vie de l'animal.

Comment valoriser correctement les efforts de raffinement au niveau des DAPs, sans oublier des éléments importants, c'est ce que nous allons essayer de couvrir aujourd'hui.

Dans son rapport sur l'état des lieux des méthodes alternatives en France (Edition 2016), Francopa(1) cite les exemples suivants dans la partie raffinement: « Les méthodes de raffinement (refinement) sont par exemple l'utilisation d'espèces présumées moins sensibles et l'utilisation de techniques d'exploration non invasives (imagerie du petit animal, RMN in vivo, examen clinique, évaluation comportementale, télémétrie) sachant que ces méthodes sont aussi des méthodes de réduction voire de substitution. Ce sont également toutes les méthodes telles que le conditionnement, l'enrichissement et toutes les bonnes pratiques de zootechnie qui améliorent la vie des animaux tout en augmentant la validité des modèles. Ce sont enfin et surtout toutes les méthodologies de conception des projets et d'analyse des résultats, de choix pertinent de l'espèce du modèle et des témoins de contrôle de la variabilité et de la reproductibilité qui peuvent contribuer à une meilleure transposition des résultats à l'Homme. »

Les grands absents des exemples donnés dans cette définition sont les méthodes d'anesthésie et d'analgésie qui sont primordiales (et prévues nommément dans la partie procédures expérimentales de la DAP) mais qui sont souvent pratiquement les seules méthodes de raffinement auxquelles les concepteurs pensent intuitivement. Sur ce point, la seule chose importante que nous soulignerons après quelques années d'expérience, est que si les méthodes d'analgésie ou d'anesthésie invalident réellement les résultats scientifiques, il pourra forcément y être dérogé. Néanmoins, la démonstration à apporter dans ce cas se doit d'être très bien étayée et factuelle (une phrase à l'emporte-pièce sans argument précis ni référence ne saurait en aucun cas suffire).

En plus de ces méthodes de réduction de la douleur, de la souffrance, la DAP doit valoriser les méthodes de diminution de la contrainte et de l'angoisse, et spécifiquement celles liées à la procédure expérimentale. Pour la plupart des animaux, l'attention au maintien en groupes sociaux, d'une manière qui n'interfère pas avec les résultats attendus est un moyen de diminuer l'angoisse, la contrainte (prendre en compte dans ce cas la constitution des lots expérimentaux avec l'éventuelle randomisation, et les contraintes liées au sexe et à l'âge). De même, donner les détails de l'enrichissement environnemental mis en œuvre est une information intéressante pour l'évaluation et la validation de la DAP (et encore plus quand il est spécifique de la procédure). Il faut aussi indiquer toute mesure transitoire ou permanente, en lien avec la procédure, qui va permettre à l'animal de mieux récupérer d'une intervention. Par exemple, il peut s'agir d'un aliment semi-liquide, plus énergétique et plus appétant suite à une intervention lourde. Il peut s'agir également des détails de la surveillance post-opératoire dans le cas d'une chirurgie, et du suivi spécifique des jours suivant la récupération. Une prise en compte

dynamique et efficace du raffinement suppose aussi au minimum une mise à jour permanente des connaissances, de façon à utiliser toujours les méthodes les plus récentes, pertinentes et à l'état de l'art en termes de bien-être animal (cf. les études spécifiques publiées sur les techniques de prise de sang, de biopsie, d'identification des animaux pour ne citer que quelques exemples).

Au titre de l'optimisation, deux grands volets sont à prendre en compte. Le premier est l'ensemble des méthodes qui vont permettre de façon non ou moins invasive d'obtenir plus d'informations à partir d'un même animal (ce qui va contribuer aussi à la réduction) : il s'agit essentiellement des méthodes d'imagerie in vivo et de télémétrie (avec sonde radio ou filaire). Le deuxième volet concerne les méthodes d'optimisation en lien avec la conception du projet, des procédures, des lots expérimentaux, du choix des témoins et de l'analyse des résultats (dont les statistiques pour ce dernier point, mais pas uniquement).

Les méthodes d'imagerie in vivo, et en particulier les combinaisons CTscan / luminescence sont de plus en plus performantes et utilisées. Ce sont des méthodes extrêmement puissantes, car d'une part elles permettent d'obtenir plus d'informations du même animal (optimisation et réduction), et d'autre part, elles permettent d'analyser l'animal comme son propre témoin (analyses longitudinales mathématiquement beaucoup plus puissantes). D'autres modalités d'imagerie sont aussi de plus en plus utilisées (échographie, RMN, PET/SPECT,...). L'imagerie devient donc de plus en plus abordable, utilisable et fonctionnelle (dynamique de migrations de cellules, de paramètres du métabolisme). L'utilisation de sondes de télémétrie se développe également de plus en plus, permettant par exemple le suivi de la température corporelle en temps réel (à intervalles réguliers

prédéfinis). En corollaire ou complément, des moyens non invasifs de mesure de différents paramètres en permanence (situés au pourtour de l'hébergement, et sans contact direct avec les animaux), tout au long de la procédure (type actimétrie ou autre) permettent aussi d'acquérir plus de données sur des animaux en procédure (raffinement par optimisation). Au titre de l'optimisation, précisément, le fait de conduire des analyses fines (métabolome, hématologie, etc.) in vivo est aussi un apport indéniable et important.

La méthodologie de conception des projets et des procédures est peut-être en fait le facteur de raffinement le plus important. C'est aussi souvent, malheureusement, le plus mal couvert. Nous ne couvrirons pas cette partie dans ce document, car elle est prise en compte dans les formations réglementaires opérateurs et concepteurs. Cette méthodologie permet aussi d'ailleurs de couvrir et documenter une partie des efforts de réduction (cf. BrefOPAL 8).

## Le futur proche : les 3R en pratique et le 4eme R : la responsabilité

Et maintenant, les 3R étant inscrits dans la loi, quelle est l'étape suivante ? D'un point de vue formel, il est prévu que la Commission Européenne fasse un état des lieux des transpositions de la Directive 2010/63<sup>4</sup> dans les états membres, et examine la nécessité éventuelle de la réviser. Une enquête a ainsi été lancée par la Commission sous forme d'un questionnaire à destination des établissements utilisateurs quant à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques dans le nouveau cadre réglementaire durant l'été 2016. La conclusion en a été que l'impact de la Directive n'étant pas encore correctement mesurable, il n'y avait pas lieu à révision.

D'un point de vue éthique, et si on prend un peu de hauteur, l'étape suivante pourrait être le 4eme R : la Responsabilité. On parle ici de la responsabilité de tous les acteurs intervenant sur des animaux utilisés à des fins scientifiques. L'OPAL avait justement organisé un colloque sur ce sujet important en 2012.

Le sujet principal en était la responsabilité, non pas au sens juridique ou pénal, mais au sens de la responsabilité morale. Le fait qu'une personne qui a une éducation morale et éthique va être capable elle-même de porter des jugements moraux efficaces lors de choix concrets sur des questions pour lesquelles les réponses ne sont pas déjà prévues, écrites. Ceci est primordial dans tout exercice professionnel. Dans toute vie professionnelle, une personne peut se retrouver en situation de devoir prendre une décision qui pourra être

par la suite jugée moralement, sans que la décision à prendre aie déjà été prévue, décidée incluse dans une procédure ou un règlement, ou dans son contrat de travail. Ceci est aussi d'ailleurs un facteur de stress au travail. Ce sont des situations qu'on essaye d'éviter au maximum, mais il y a toujours des imprévus.

Reprenons ici un extrait de la conférence de Bernard Andrieux lors de ce colloque.

*Tout d'abord, curieusement, pour ne parler par exemple que des contrats de travail qui lient l'employeur et l'employé il y a souvent deux types de rôle : celui lié à la fonction qui décrit les tâches précises et qui sont très bien formalisées [le savoir-faire], et celui lié au tempérament attendu de la personne et qui évoque des tâches plus informelles [appelé « savoir-être »],...*

*Donnons un exemple : le rôle formel, lié à la tâche, « assurer l'entretien de plusieurs lignées de souris » va être associé à un rôle informel qui peut être « aimer acquérir des connaissances nouvelle », et souvent va s'étendre jusqu'à un « rôle informel élargi » qui ne se cantonne plus au simple exercice pratique, mais va concerner « l'aptitude de travailler en équipe ». On n'écrira jamais que « l'agent devra aimer son chef », mais on sous-entendra qu'il faudra qu'il respecte les consignes de la hiérarchie et, de façon discrète, par oral la plupart du temps, on laissera entendre qu'il faut être aimable, à sa juste place, et ne pas peser sur la collectivité...*

*On le voit, insensiblement, les limites de ce qui est écrit glissent vers le non-écrit, ce qui veut dire qu'au-delà des obligations qui doivent être strictement satisfaites et de façon irréprochable, arrive très asymptotiquement la Responsabilité de l'Homme dans la mise opérationnelle de son travail. On va dire en parlant simple, que au-delà de la tâche stricte il faudra tâcher de s'appliquer à s'impliquer sans se compliquer. La Responsabilité au travail est donc avant tout un état d'esprit.*

*La deuxième remarque part du constat qu'il n'y a pas que dans le cadre du travail que ces deux rôles, donc les deux responsabilités, sont associés, ils le sont aussi dans les autres relations sociales. En effet, quand on regarde bien, la Responsabilité juridique est en prolongation continue de la responsabilité individuelle, disons de la responsabilité morale. Celle-ci a été magnifiée dès 1810, puisque dans notre Code Pénal la personne humaine est sacralisée au point que le code répugne à la punition même quand la société est menacée ! C'est ce qui explique que les juges examinent toujours les circonstances atténuantes qui peuvent être liées à l'âge, au génome, à l'éducation, aux émotions, ou aux passions... L'homme, bien que fautif, est toujours considéré dans sa globalité et non pas dans son simple rôle d'acteur.*

*On peut noter à ce propos que la Directive 2010/63 magnifie désormais la nature animale dans l'attendu numéro deux, en proclamant que le « bien-être animal est une valeur européenne ». Une valeur...morale ?*

*Enfin, on pourrait penser qu'un rôle bien écrit, avec un soin particulier apporté aux aspects informels de la vie collective, serait le garant d'un bon fonctionnement. C'est évidemment le cas, sauf que, hélas, cette minutie va engendrer une mise en scène nocive des différents acteurs. En effet, le rôle implique que l'acteur est investi d'un certain pouvoir. C'est le pouvoir d'être entièrement responsable de ce dont on le charge. Or qui dit pouvoir, dit territoire, et qui dit territoire dit défense du territoire.*

*Si bien que, non seulement l'acteur va avoir à gérer son territoire d'action, mais il va falloir aussi qu'il passe du temps à défendre ce territoire qui est menacé de toute part : approvisionnement de matière première, comparaison et jalousie des territoires voisins, ordres contradictoires ou brimades de la hiérarchie, limite de ses compétences individuelles et douleur dans le constat de cette carence.*

*Mais il n'y a pas que la défense, il y a aussi l'attaque des territoires adverses, pour les mêmes raisons que celles qui l'ont frappé. L'acteur qui était devenu une proie*

*devient lui-même un prédateur, il va passer alternativement de la situation de victime à celle de bourreau.*

*Cette dualité, je le redis, découle strictement du « rôle » qui, loin de clarifier la situation, la déstabilise. La mission du « rôle à jouer » implique que l'acteur va avoir à réagir face aux autres et parfois face à lui-même, heureusement c'est là que la responsabilité individuelle va intervenir et être d'un grand secours. Mais avant d'en parler regardons de quelles façons les différentes forces territoriales en présence s'affrontent...*

*L'idéal serait que les affrontements se résolvent face à face, tranquillement, mais à cause de ces jeux de pouvoir... liés aux rôles, la plupart du temps c'est impossible.*

*Il faut alors faire appel à un appui extérieur, qu'on va appeler le « sauveur », mais là, la situation empire, le triangle ainsi formé devient dramatique comme l'a démontré Karpman (1968). En effet le jeu de pouvoirs qui s'établit entre la victime, le persécuteur et le sauveur ne fait généralement qu'accroître la position de chacun en réveillant au passage des conflits larvés, en générant des ressentiments, et en provoquant plus d'émotions qu'il ne faudrait. La source de cette mauvaise situation tient au fait que dans un triangle de Karpman il ne faudrait pas qu'il y ait jamais un acteur qui soit supérieur à un autre (même le sauveur, ou surtout le sauveur), or c'est la plupart du temps ce qui se produit. Pour se sortir, si on y est entré, du Triangle de Karpman la solution consiste à ne jamais parler des faits douloureux de front, mais uniquement analyser les conséquences qu'ils engendrent, ainsi on a des chances de ne pas faire perdre la face à aucun des protagonistes. Dans ce scénario triangulaire inexorable et fâcheux c'est l'attitude de chaque acteur qui va jouer un rôle important, cette attitude fait partie de la responsabilité individuelle dont nous allons parler.*

*Bien entendu, je ne vais pas en tenter une définition, mais je vais rappeler qu'elle est déjà présente dans les textes de responsabilité juridique même si elle n'y est pas*



*finement décrite, sauf dans le cas de textes sociétaux construits sur un modèle idéologique.*

*La responsabilité morale se situe juste au-delà du « rôle informel élargi » que j'ai évoqué il y a un instant, dans lequel elle trempe d'ailleurs un peu. Elle concerne la liberté de l'acteur dans le choix de ses textes, et dans les actions et les conséquences qui en découlent. Comme il s'agit d'un domaine individuel (on pourrait dire spirituel, peut-être même moral ?) les erreurs actives ou passives qui pourraient être commises ne seront punies que par des sanctions de l'esprit dans les registres de la honte, du remord ou de la repentance.*

*Parfois, des principes spirituels, moraux, peuvent être pris en référence, (d'ailleurs on l'a dit, beaucoup de ces principes ont été insérés dans les textes de loi et ont désormais une force légale), mais il n'empêche que la morale de chacun est entièrement libre de tout engagement séculier ou régulier. Il semblerait aussi, peut-être, que certaines des vertus retenues comme référence, telles que l'altruisme ou la compassion, soient, dans la mesure où elles sont observées dans le règne animal, plus des caractéristiques biologiques que des référentiels spirituels. Il n'en demeure pas moins que nous sommes dans le domaine du libre arbitre et que nous pouvons en user.*

*A ce moment, je peux proposer que ce libre-arbitre se manifeste par des phases d'enthousiasme, un sens du devoir, une aptitude d'improvisation, des démonstrations d'ardeur, des stratagèmes de précaution, des élans de décision, un talent d'analyse, une volonté d'exigences, etc...autant de vertus qui vont assurer à leur auteur, on ne parle plus d'acteur maintenant, une fierté légitime, qui vont favoriser une cohabitation de bon aloi avec les autres collègues-territoires, et qui va garantir à la collectivité une participation rentable de l'acteur.*

*La collectivité attend donc de l'acteur une bonne efficacité et une bonne humeur dans le travail coopératif, les autres acteurs souhaitent un collègue charmant, actif et sans histoire, l'acteur lui-même souhaite se fatiguer le moins possible, en*

*travaillant bien pour avoir une bonne impression de lui-même et donner une bonne image de lui aux autres. La responsabilité morale a toute sa place dans ces attentes.*

*Il est amusant de constater au passage, que ces attentes reposent essentiellement sur l'égoïsme inné des individus, égoïsme qui est biologiquement programmé et qui n'est nullement honteux car il est très fonctionnel, ceci pour dire, sans souci de polémiques, qu'il n'est pas forcément nécessaire d'évoquer d'autres sources d'inspiration vertueuse... que la nature intrinsèque des acteurs.*

*En poursuivant un peu, si nous élaborons en principes les avantages attendus de la Responsabilité morale, nous pourrions dire qu'il est de la responsabilité de chacun d'être compétent, sociable et rentable afin de pouvoir être fier de sa position en jouant bien son rôle. En tout cas, ce niveau est légèrement plus satisfaisant que le strict minimum légal où on peut à peu près bien faire, être ronchon et moyennement efficace, sans que ce soit franchement opposable. Et on peut même imaginer un troisième niveau de responsabilité dans lequel l'acteur va être inventif, animateur et généreux.*

*Ces trois niveaux de responsabilité se placent tous au-delà du rôle, mais en garantissent la bonne exécution.*

Lors de ce colloque, et en contre-point, Virginie Vallet-Erdtmann, chargée de mission à la cellule APAFiS, nous rappelait aussi les rôles et responsabilités de chacun selon les textes réglementaires (ce qui est écrit et défini par la réglementation).

*En ce qui concerne le personnel des EU, les hommes vont utiliser les animaux à des fins scientifiques dans les procédures expérimentales constituant les projets. De manière similaire au système issu de la directive 86/609/CEE, le personnel des EU utilisera les animaux dans le cadre d'un objectif bien identifié (scientifique, éducatif ou réglementaire). Ce personnel devra être compétent, ce n'est pas nouveau,*

*sachant qu'un personnel compétent au sens réglementaire est une personne qu'un Etat membre considère comme compétente pour l'accomplissement des tâches visées dans les textes. En termes de qualification, le personnel doit être d'un niveau d'études et de formation adéquat à l'accomplissement des tâches prévues.*

*Dans les textes réglementaires issus de la directive 2010/63/UE, comme dans les précédents, ce personnel compétent doit être en nombre suffisant en rapport à l'activité de l'établissement.*

*Les personnels des EU sont des entités définies précédemment comme « persistantes », puisqu'il est question dans la directive de 1986 de « personnes qui supervisent le déroulement des expériences », « de personnes effectuant des expériences » et de « personnes assurant les soins des animaux » et dans la nouvelle directive, de fonctions telles que « la conception de procédures et de projet », « l'application de procédures aux animaux » et « le soin des animaux ». Voilà qui apparaît bien similaire en termes de rôles. Sont également entités persistantes, le responsable de l'EU et le vétérinaire désigné.*

*En rapport avec le principe des « 3R », ces entités « persistantes » peuvent être déclinées de la manière suivante dans la future directive 2010/63/UE :*

- *le concepteur de procédures et de projets portera essentiellement sa réflexion sur le remplacement et la réduction, qui n'est d'ailleurs pas une notion nouvelle puisqu'il s'agit d'une obligation législative depuis 1976 en France (article L. 214-3 du code rural et la pêche maritime),*
- *le technicien en expérimentation animale prendra en charge plus précisément le raffinement, car il apportera tout son savoir-faire dans les procédures,*
- *enfin, le soigneur sera au chevet des animaux au quotidien (y compris les dimanches et les jours fériés) s'occupera du bien-être des animaux tout au long de leur vie dans l'EEA et donc également dans les procédures, participant également*

*au raffinement. Il pourra participer dans la réduction, dans la mesure où il peut suggérer une « mutualisation » de l'utilisation d'animaux entre plusieurs équipes, qui n'interagissent pas forcément.*

*Dans les nouvelles fonctions réglementaires, nous pouvons identifier :*

- *la fonction de membre de la structure chargée du bien-être des animaux qui peut se décliner en différentes catégories : responsable du bien-être des animaux ou scientifique ou bien encore le vétérinaire désigné de l'établissement. Les missions de ces membres ne sont pas individuellement définies dans les textes, mais c'est la structure globalement qui est décrite (conseil et suivi, cf. ci-dessus).*

- *La fonction de membre de comité d'éthique, se décline également en : personnels des EU, c'est-à-dire des concepteurs, des techniciens en expérimentation animale et des soigneurs, auxquels s'ajouteront a minima un vétérinaire et une personne extérieure aux EU et témoignant de l'intérêt pour la protection animale. Les premiers membres assurent la compétence du comité initialement au sens de la Charte nationale portant sur l'éthique en expérimentation animale puis plus récemment au sens de la nouvelle directive.*

*Il est à noter que le rôle des CE est fondamentalement inchangé avec le nouveau système : il s'agira, comme jusqu'à présent, avant de réaliser les expériences, d'émettre un avis sur un dossier soumis, en considérant :*

*si l'objectif est justifié (il ne s'agira pas ici de refaire une évaluation de la science, d'autres s'en chargent par ailleurs) ; si les moyens utilisés sont pertinents ; si les résultats attendus sont bien identifiés ; si l'exploitation des résultats est prévue de manière rigoureuse,*

*l'ensemble permettant d'estimer si les avancées scientifiques estimées l'emportent sur des dommages infligés aux animaux (consommation de vie animale pour les procédures, douleur/souffrance/contrainte/dommages durables infligés aux*

*animaux), c'est-à-dire si la balance « coût – bénéfice » penche en faveur du bénéfice, aboutissant à un avis favorable.*

*A noter, la fonction de mise à mort/euthanasie des animaux, dans la nouvelle directive, pourra, dans notre pays, être prise en charge par chacun des personnels précités ; il n'y aura donc pas de personnel dédié uniquement à cette fonction.*

*Parallèlement à toutes ces fonctions, des responsabilités sont réglementairement définies : personne responsable de l'EEA, personne responsable du médicament, personne(s) responsable(s) de la mise en générale du projet, personne(s) responsable(s) du bien-être des animaux, personne responsable du suivi de la qualification des personnels, les deux premiers responsables étant déjà identifiés dans la réglementation issue de la directive de 1986.*

*Toutefois, la responsabilité réglementaire, telle qu'elle est définie ci-dessus, ne devra pas être confondue tout au long de notre réflexion avec la responsabilité individuelle, qui est propre à chaque acteur du système. [...] La responsabilité individuelle des acteurs représente, pour le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, une nécessité morale qui a, bien entendu, une place en 2012 et dans les années futures. En effet, toute fonction, aussi détaillée soit-elle réglementairement, se doit d'être accompagnée de responsabilité. Cette notion est une valeur chère au MESR et demeure pour les années à venir ce fameux 4ème R qu'il a identifié il y a plusieurs années et qui justifie son soutien affiché pour ce colloque porteur du même nom.*

*En conclusion, le nouveau système réglementaire français issu de la directive 2010/63/UE est un système où chacun aura une place réglementairement définie au sein des EEA, avec des fonctions et des responsabilités identifiées. Ces fonctions et responsabilités seront décrites dans le dossier de demande d'agrément des EEA et dans les dossiers de demande d'autorisation de projet.*

La conclusion du colloque était globalement que les rôles de chacun étant bien définis, l'exercice individuel de la responsabilité reposerait sur deux volets essentiels :

- La formation initiale et continue de chaque acteur (prévue dans les textes)
- Mais aussi deux points très importants :

L'amélioration continue des pratiques

Les échanges d'expérience et d'informations

Pour ces deux derniers points, le secteur professionnel associatif est essentiel, car il permet en créant des forums d'échanges et de discussions soit de trouver pour chaque individu des solutions à ses problèmes, ou, dans le cas où celles-ci n'existent pas, de proposer des évolutions ou de nouvelles solutions dans le cadre de l'amélioration continue des pratiques.

## Conclusion

Ce petit guide rapide ne couvre que la période récente. C'est une période d'évolution rapide dans la mise en œuvre pratique d'une éthique appliquée et réglementée. Les personnes impliquées dans cette mise en œuvre ne peuvent qu'être fières du travail accompli aussi rapidement, au bénéfice des animaux utilisés à des fins scientifiques, mais aussi, comme on l'a vu, de tous les professionnels impliqués dans ce domaine.

Pour fermer (temporairement) la boucle, on peut dire que les efforts de ces professionnels, et en particulier de l'OPAL, depuis 1968, ont été fructueux, et que si les mentalités ont évolué d'abord lentement, il est temps de ramasser les fruits de tout ce qui a été semé et de les disséminer le plus largement possible afin d'éduquer le plus grand nombre de personnes de la société civile et ainsi leur permettre d'avoir une réflexion plus équilibrée sur l'expérimentation animale. Le défi maintenant est la mise en œuvre très concrète dans les établissements de toutes ces démarches au jour le jour. De plus en plus, ceci passe par des formations initiales et continues, l'implication des services officiels et des associations professionnelles mais aussi par la mise en œuvre de systèmes de traçabilité et de qualité qui assurent le maintien en tout temps de l'application des procédés opérationnels assurant le bien-être au jour le jour des animaux utilisés à des fins scientifiques.

Si on prend un peu plus de hauteur, et comme évoqué au début de cet ouvrage, il est clair que le domaine de la recherche préclinique, s'il est précurseur en terme d'éthique dans la relation Homme-animal, n'est qu'un des domaines (plutôt mineur) d'interaction. La société

bouillonne actuellement de questionnements éthiques qui ne sont pas tous liés directement à l'innovation. Une bonne partie est liée à un changement très perceptible et assez rapide de la considération que l'Homme donne à l'animal. En retour, ces évolutions pourront fort probablement impacter la recherche préclinique aussi.

L'OPAL, avec les autres acteurs associatifs, continuera à apporter sa pierre à l'édifice de la construction éthique d'une relation apaisée et compassionnelle entre l'Homme et l'animal.



# Références

- 1- Tom Regan : The Case for Animal Rights ISBN 978-0520243866
- 2- Peter Singer: Animal Liberation ISBN 978-0940322004
- 3- Russell & Burch The Principles of Humane Experimental Technique, Methuen, London. ISBN 0900767782
- 4- Directive Européenne 2010/63 UE
- 5- Directive du Conseil 86/609/CEE
- 6- <http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid85210/resumes-non-techniques-des-dossiersnotifies.html>.

# Annexes

## CHARTRE NATIONALE PORTANT SUR L'ETHIQUE DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE \*

### PREAMBULE

Considérant que les animaux sont des êtres sensibles, susceptibles de souffrir, dotés de capacités cognitives et émotionnelles, et ayant des besoins physiologiques et comportementaux propres à chaque espèce ;

considérant qu'il n'existe pas toujours de méthode alternative qui puisse éviter de recourir à l'usage d'animaux pour la recherche, l'enseignement et la mise en œuvre des tests réglementaires ;

considérant que, dans toute démarche expérimentale, les hommes se doivent d'aller au-delà de la seule application de la réglementation sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques ;

considérant que, pour répondre à cette attente, des comités d'éthique en matière d'expérimentation animale ont été créés à l'initiative d'établissements publics ou privés et qu'il convient de généraliser leur fonctionnement sur la base de principes communs ;

considérant que ces comités prennent en compte les principes d'une charte prévue par les articles R. 214-117, R. 214-119 et R. 214-134 du Code rural et de la pêche maritime pour formuler leurs avis ;

le **Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale** propose la présente charte pour servir de référence aux acteurs de l'expérimentation animale, aux institutions et aux comités d'éthique.

### ETHIQUE DE L'EXPERIMENTATION 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, susceptibles de ressentir douleur, souffrance et angoisse.

#### **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 ou pour leur compte, sur des animaux.

#### **Article 4 : Compétences**

La responsabilité implique à tous niveaux d'intervention une formation éthique et des compétences réglementaires, scientifiques techniques appropriées aux espèces utilisées, et dûment actualisées.

Ces compétences sont recherchées aussi souvent que nécessaire auprès de spécialistes 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.

Les méthodes et techniques visant à supprimer ou à réduire au strict minimum les atteintes aux animaux doivent être systématiquement recherchées. Le développement et la promotion de ces méthodes et techniques doivent être largement favorisés.

*\*Cette charte a été proposée par le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale en 2008 et a été mise à jour en 2014. L'expression « expérimentation animale » est entendue au sens de la réglementation en vigueur (articles R. 214-87 et suivants du code rural et de la pêche maritime), notamment en ce qui concerne la définition d'un projet.*

Le souci d'optimiser les conditions de vie, d'hébergement et de soins des animaux qui sont 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 en expérimentation animale**

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

- l'absence de méthodes alternatives adéquates pour poursuivre une finalité identique,
- 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'adéquation entre les modèles animaux envisagés et les objectifs scientifiques poursuivis,
- l'importance des atteintes aux animaux au regard des résultats attendus,
- la prise en compte des caractéristiques biologiques et cognitives des espèces concernées,
- le choix des espèces, lorsqu'il s'agit d'espèces non domestiques, afin qu'il 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 en expérimentation animale**

Chaque comité d'éthique doit constituer une instance de dialogue et de réflexion.

Il donne des avis sur les projets utilisant des animaux à des fins scientifiques, en se référant aux principes énoncés dans la présente Charte.

Ces avis sont motivés et peuvent être assortis de recommandations.

Chaque comité d'éthique doit participer à la promotion des principes éthiques énoncés dans la présente Charte.

### **Article 8 : Composition des comités d'éthique en expérimentation animale**

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 en expérimentation animale**

Tout comité d'éthique est indépendant et impartial, et garantit 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.

## **ANNEXE de la Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale**

Dans la présente annexe, le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale propose aux comités d'éthique, aux acteurs de l'expérimentation animale et aux institutions dont ils dépendent des modalités de mise en application de la Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale (la Charte nationale) qu'il a édictée.

### **1 – RÔLE**

Les comités d'éthique en expérimentation animale sont des autorités compétentes. A ce titre, ils ont pour mission de procéder à l'évaluation éthique réglementaire des projets qui leur sont soumis dans le respect des principes de la présente charte. La Charte nationale leur attribue par ailleurs un rôle dans la promotion de l'ensemble des principes et pratiques éthiques en expérimentation animale.

Tout établissement utilisateur d'animaux à des fins scientifiques relève d'un seul comité d'éthique. Plusieurs établissements utilisateurs peuvent dépendre du même comité en s'associant pour créer ce comité qui leur est commun.

## **2 – STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT**

Conformément à l'article R.214-118 du code rural et de la pêche maritime, un comité d'éthique est à *minima* composé :

- d'une personne qui exerce la fonction de conception de procédures expérimentales et de projets,
- d'une personne qui assure l'application de procédures expérimentales aux animaux,
- d'une personne qui justifie de compétences dans les soins ou la mise à mort des animaux,
- d'un vétérinaire,
- d'une personne non spécialisée dans les questions relatives à l'utilisation des animaux à des fins scientifiques.

De plus, un comité d'éthique requiert :

- une représentation pluridisciplinaire qui permet l'expression de la pluralité des sensibilités.
- une compétence qui soit en adéquation avec les domaines d'activité du ou des établissements utilisateurs se référant au comité. Le cas échéant, si cela lui paraît nécessaire, le comité peut faire appel à la compétence de personnes qui lui sont extérieures,
- l'obligation pour ses membres de respecter la stricte confidentialité des débats et des projets d'expérimentation présentés,
- l'indépendance et l'impartialité nécessaires à la justification et à la libre formulation de ses avis ; ses membres sont volontaires et ne reçoivent pas de rémunération spécifiquement attachée à cette mission.

Enfin, la composition et l'organisation d'un comité d'éthique lui permettent d'assurer son indispensable fiabilité.

## **3– MODALITES D'APPLICATION**

Les institutions dont relèvent les établissements utilisateurs donnent aux comités d'éthique en expérimentation animale les moyens nécessaires à leur fonctionnement.

Le comité d'éthique s'organise pour respecter les délais de réponses compatibles avec la réglementation et les impératifs de l'activité de recherche.

Les projets sont soumis à l'avis de tous les membres du comité.

### **a) Évaluation éthique des projets soumis à autorisation**

L'évaluation éthique des projets a pour but de garantir que les projets sont justifiés, que leurs objectifs nécessitent l'utilisation des animaux et que les procédures expérimentales sont réalisées dans les meilleures conditions possibles pour les animaux, compte tenu des connaissances du moment. Elle est nécessaire et préalable à la délivrance de l'autorisation de projet par le ministre chargé de la recherche qui a saisi le comité concerné.

Un projet est constitué, au minimum, d'un objectif (scientifique et pédagogique ou réglementaire), d'un modèle animal, et d'une procédure expérimentale. Les procédures expérimentales sont classées selon leur degré de gravité (légère, modérée, sévère, sans réveil).

Lors de l'évaluation éthique d'un projet, le comité analyse l'objectif présenté afin d'apprécier l'acceptabilité éthique du choix du modèle, les procédures expérimentales et la méthodologie qui y sont liés. Néanmoins, les comités n'ont pas pour vocation de se substituer aux comités scientifiques ou pédagogiques des institutions.

L'évaluation éthique porte sur les différentes facettes de l'expérimentation :

- la préparation de l'animal,

- le choix et la réalisation du modèle animal, ainsi que son utilisation,
- le protocole expérimental détaillé qui doit tenir compte de la sensibilité des animaux ainsi que des contraintes liées à l'espèce, et décrire clairement la répercussion des procédures expérimentales sur l'état physiologique et psychologique des animaux,
- les degrés de gravité et les points limites qui doivent être particulièrement identifiés dans le protocole et les mesures prévues pour la prévention et la gestion, voire la suppression des contraintes dans toute la mesure du possible, notamment de la douleur qui sont documentées en s'appuyant, avec les efforts requis, sur des référentiels reconnus,
- l'utilisation d'outils statistiques et/ou de techniques d'analyse appropriées qui permettent d'optimiser la méthodologie expérimentale mise en œuvre et d'obtenir un maximum de résultats interprétables.

L'avis d'un comité d'éthique a une validité maximale de cinq ans.

Le suivi de la mise en œuvre des procédures expérimentales relève de la responsabilité des acteurs de l'expérimentation animale et de celle des établissements utilisateurs.

### **b) Participation à la promotion des principes éthiques**

Les comités d'éthique doivent participer à la promotion des principes éthiques énoncés par la Charte, et en particulier dans le cas d'utilisation d'animaux qui n'entrent pas dans le champ de l'autorisation de projet.

Les comités doivent s'attacher à diffuser le plus largement possible les connaissances et l'expérience acquises en matière d'expérimentation animale et de méthodes alternatives, y compris dans le cas de résultats non publiés.

## **4 - RELATION AVEC LE COMITE NATIONAL DE REFLEXION ETHIQUE SUR L'EXPERIMENTATION ANIMALE**

Un comité d'éthique en expérimentation animale doit être agréé. A cette fin, son président adresse au ministère chargé de la recherche\*\* un dossier de demande d'agrément qui comprend les éléments décrits dans l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté du 1<sup>er</sup> février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales. En particulier, les membres du comité s'engagent à prendre en compte les principes de la Charte nationale sous forme d'une déclaration d'adhésion signée du président du comité.

Les éléments du dossier d'agrément sont strictement confidentiels et sont conservés au ministère chargé de la recherche ; ils ne sont en aucun cas l'objet d'une diffusion.

Chaque comité d'éthique communique au ministre chargé de la recherche toute modification concernant la composition du comité d'éthique et de tout changement dans la liste des établissements utilisateurs qui relèvent du comité d'éthique.

Chaque comité d'éthique transmet également un bilan annuel d'activité au Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale.

Les comités d'éthique doivent faire part au Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale des progrès observés à leur niveau susceptibles d'améliorer le bien-être des animaux, et d'atténuer, voire de supprimer les contraintes imposées aux animaux de laboratoire.

Les comités d'éthique s'engagent à prendre en compte les recommandations établies et les avis rendus par le Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale.

*\*\*Ministère de l'éducation nationale, de l'enseignement supérieur et de la recherche  
Direction générale de la recherche et l'innovation  
– Département B5 – Expérimentation animale  
1 rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05*



ISBN : 978-2-9566024-0-8

