



Proposition pour un nouveau programme national de recherche (PNR)

## **Meilleure protection des animaux et expériences aux animaux soignées avec les 3R – Replace, Reduce et Refine**

Proposition soumise (le 9 janvier 2014) – **Version française**

### **Exposé du problème, questions de recherche**

En Suisse, l'expérimentation animale est un sujet controversé, qui suscite de vifs débats et dont l'impopularité ne cesse de grandir. Pourtant, le nombre d'expériences sur animaux augmente dans les hautes écoles et pourrait également connaître une hausse dans l'industrie en raison de nouvelles dispositions réglementaires liées à l'évaluation des substances étrangères. Les 3R peuvent justement contribuer à juguler l'inflation de ces expériences. Ils reposent sur trois outils hautement efficaces qui assurent une protection maximale aux animaux de laboratoire sans réduire la valeur informative des résultats de la recherche scientifique. Replace (Remplacer) signifie remplacer les expériences sur animaux par des méthodes alternatives, Reduce (Réduire) désigne le fait de diminuer le nombre d'expériences et Refine (Améliorer) implique d'infliger un minimum de contraintes aux animaux de laboratoire

En comparaison internationale, les hautes écoles suisses sont à la pointe de la recherche. Le succès de ce domaine entraîne une augmentation des volumes de recherches et du nombre de groupes de chercheurs. L'optimisation des processus et les méthodes de contrôle (screening) accélèrent par ailleurs le progrès dans divers domaines ad hoc, et partant, le nombre d'expériences menées sur les animaux. Dans l'industrie, les nouvelles dispositions relatives à l'évaluation des risques des produits chimiques auront des répercussions dans les années à venir sur le nombre d'expériences sur animaux.

Ce programme national de recherche a pour objectif d'instaurer en Suisse une culture des 3R dans le domaine de la science, qui réduise durablement le nombre d'expériences réalisées sur des animaux et limite le plus possible les souffrances qui leur sont infligées. Des ressources financières doivent être mises à disposition pour rechercher et développer des méthodes alternatives aux expériences in vivo, ainsi que des nouvelles techniques et procédures de réduction et d'amélioration. Il faut en outre évaluer l'impact des 3R sur la recherche, les animaux, l'économie et la société. Sur la base de ces résultats, une stratégie de mise en oeuvre efficace et ciblée des 3R doit être élaborée et implémentée. Le remplacement des expériences sur animaux et les techniques novatrices d'expérimentation animale continueront de renforcer le profil hautement compétitif de la Suisse en tant que pôle de recherche et site économique, grâce à de nouvelles possibilités de développement d'entreprises.

### **1. Thème principal/problématique**

L'expérimentation animale est un sujet controversé, qui suscite de vifs débats. Depuis toujours, la recherche visant à mieux comprendre les processus biologiques chez l'homme et l'animal s'est appuyée sur des expériences menées sur des organismes sains. Pour évaluer les risques que présentent les produits chimiques, les médicaments et les produits phytosanitaires pour l'homme, l'animal et l'environnement, des expériences sont également menées sur les animaux. Si la majorité de la population accepte dans une certaine mesure ce type d'expériences dans les domaines de la recherche biomédicale et de l'évaluation des risques, l'acceptation du public diminue toutefois lorsque les animaux souffrent. Selon une récente enquête menée par la Protection suisse des animaux PSA, les 2/3 de la population

refusent les expériences entraînant des souffrances modérées, du stress ou de la peur chez l'animal et pas moins de 92% des Suisses sont contre les expériences qui provoquent de graves souffrances.

Notre société est moralement tenue d'aider les êtres humains malades et de les protéger contre les substances dangereuses issues de l'environnement. Parallèlement, nous avons l'obligation d'éviter le plus possible les souffrances et le stress des animaux de laboratoire. Il est donc indispensable que les méthodes existantes soient améliorées, que leur nombre soit réduit et que leur remplacement par des méthodes alternatives soit assuré. Le principe des 3R, Replace, Reduce, Refine, constitue le pilier de l'expérimentation animale pratiquée avec humanité. Il a été décrit il y a plus de 50 ans par Russell et Burch dans leur ouvrage 'The Principles of Humane Experimental Technique' (1959). Les 3R sont inscrits dans la législation suisse sur l'expérimentation animale depuis 1993.

- Les méthodes de remplacement (**Replace**) permettant d'éviter les expériences sur animaux ou de les remplacer par des méthodes alternatives. Il s'agit par exemple de la modélisation informatique ou des techniques in vitro, notamment de cultures d'organes ou de systèmes de cellules humaines ou d'origine animale.
- Les méthodes de réduction (**Reduce**) limitant le plus possible le recours aux animaux et permettant aux chercheurs d'utiliser le même nombre d'animaux, voire moins, pour obtenir autant, voire plus, d'informations, par exemple via le développement de procédés d'imagerie médicale. Ils peuvent aussi désormais observer de façon répétée des processus chez un même animal sans avoir à euthanasier un animal à chaque point de mesure.
- L'amélioration (**Refine**), notamment des méthodes scientifiques et de la détention des animaux de manière à réduire véritablement la douleur, la peur, le stress ou les dommages réels ou potentiels, et l'amélioration de la protection des animaux dans des situations ne pouvant être évitées. Il a été clairement démontré qu'une manipulation prudente et respectueuse des animaux de laboratoire renforce la valeur informative des expériences menées.

Les 3R sont acceptés d'une manière générale au sein des hautes écoles et de la recherche dans le secteur de l'industrie, et leurs principes sont déjà appliqués. De nombreux spécialistes des domaines de la recherche et de l'expérimentation animale ont contribué à une réduction considérable du nombre d'animaux utilisés et à l'amélioration des expériences menées. Le nombre d'expériences sur animaux a ainsi pu diminuer, passant de 2 000 000 en 1983 à 600 000 en 2012. Pourtant, depuis 2000, le nombre d'expériences sur animaux est resté relativement constant, et augmente même dans le domaine de la recherche universitaire en raison de l'intensification et de l'accélération des activités de recherche. Il est possible qu'il connaisse même une hausse importante en raison des nouvelles dispositions relatives à l'évaluation des risques des produits chimiques (Registration, Evaluation, Authorization of Chemicals, REACH).

Selon les statistiques de l'expérimentation animale, la recherche dans le domaine de l'industrie a remplacé davantage d'expériences sur animaux par des méthodes alternatives que les hautes écoles. Cela est dû au fait d'une part que les expériences sur animaux menées à des fins de sécurité pour l'autorisation de produits sont désormais fortement standardisées et peuvent donc être remplacées plus facilement. Il existe d'autre part des mesures d'incitation économiques très claires en faveur des méthodes substitutives. Lors du développement du produit, celles-ci permettent un screening (contrôle) qui offre des résultats très rapidement. Mais paradoxalement, l'identification plus rapide de molécules très prometteuses peut entraîner un nombre plus élevé d'expériences sur animaux.

Les 3R sont également déjà mis en oeuvre au sein des laboratoires des hautes écoles. Le principe des endpoints, qui entraîne un degré de sollicitation moins élevé, réduit les souffrances des animaux grâce à des méthodes de Refinement. De nombreuses méthodes in vitro ont par ailleurs été implémentées et permettent dans une certaine mesure de remplacer les expériences sur animaux. Nombre de méthodes

de screening fournissant des résultats très rapidement ont été mises au point dans de nombreux domaines de recherche grâce à des techniques de cultures cellulaires optimisées et à des méthodes de détection de pointe. Des outils statistiques très perfectionnés permettant de réduire le nombre de ces dernières tout en conservant leur valeur informative ont été mis en place.

La recherche menée dans les hautes écoles s'appuie toutefois sur des protocoles d'expérimentation qui diffèrent fortement les uns des autres en raison des exigences spécifiques liées aux questions posées par la recherche. Une mise en oeuvre significative des 3R se révèle donc plus complexe. Le fait que les chercheurs ne trouvent guère d'incitations à étudier et à développer de nouvelles méthodes de Refinement/Reduction/Replacement constitue un autre frein à l'application des 3R, ce qui peut conduire chez les jeunes chercheurs en particulier à une confrontation entre les considérations liées à la carrière et à celles du respect des 3R. Il n'existe pas de données permettant d'étudier scientifiquement l'impact des efforts déployés par les hautes écoles dans le domaine des 3R sur la réduction voire le remplacement des expériences sur animaux. Et pourtant, dans les statistiques de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, le Refinement est présenté comme une réduction du degré de gravité des expériences réalisées.

Au cours des 25 dernières années, la Fondation Recherches 3R a mené des recherches sur les 3R, mais avec des moyens financiers très limités. Deux universités, Berne et Genève, ont mis en place des chaires dédiées à la protection des animaux et à la recherche 3R. Si ces chaires remplissent sans conteste des missions importantes, elles ne peuvent garantir une mise en oeuvre généralisée des 3R au sein de l'ensemble de la communauté scientifique.

Durant le dernier quart de siècle, aucune initiative concertée en faveur des 3R à l'échelle de la Suisse n'a été déployée. Il existe toutefois des arguments scientifiques, économiques, éthiques et sociaux forts en faveur d'un Programme national de recherche pour les 3R:

- La recherche biomédicale est extrêmement complexe. Une règle d'or s'applique toutefois dans ce domaine: une bonne science doit formuler des questions précises en termes de recherche. La mise en oeuvre des 3R vise à réduire le nombre de systèmes hautement complexes comportant de nombreuses variables non contrôlables, se concentrer sur des questions de recherche pertinentes et par conséquent, diminuer la variabilité des résultats et renforcer les contrôles des expériences. Les petits animaux de laboratoire sont souvent utilisés pour étudier des processus sur un modèle. Etant donné les différences physiologiques entre les espèces animales, les données obtenues ne sont toutefois transposables ni à l'homme ni à d'autres espèces animales. Dans ces cas précis, les modèles animaux non pertinents devraient être remplacés par des technologies in vitro, ce qui réglerait le problème. En exploitant toutes les possibilités offertes par les 3R, il est possible de se concentrer sur des aspects véritablement pertinents des systèmes expérimentaux et de renforcer la fiabilité des résultats issus de la recherche biomédicale via un contrôle plus important des expériences.
- Du point de vue économique, il existe plusieurs raisons importantes de soutenir une stratégie de recherche 3R coordonnée. Les expériences menées sur les animaux coûtent cher tandis que les méthodes alternatives par exemple in vitro sont souvent moins onéreuses et plus rapides, fournissent des résultats plus fiables, produisent moins de déchets toxiques, ce qui renforce l'efficacité dans les différents domaines de recherche. Les évolutions technologiques et novatrices 3R permettraient de promouvoir les entreprises de biotechnologie en pleine croissance. Ces technologies alternatives contribuent aussi sensiblement au développement futur de la recherche biomédicale. Et les dispositions réglementaires imposent à la recherche dans le domaine de l'industrie et aux hautes écoles de mettre en oeuvre des méthodes alternatives.
- Du point de vue éthique, la recherche 3R entraîne une réduction sensible du nombre d'expériences sur animaux et de leurs souffrances, sans porter atteinte à l'engagement moral à obtenir des résultats importants en recherche biomédicale ou à développer des médicaments et des thérapies visant

à soigner des êtres humains. Les évaluations de risques nécessitent le recours aux méthodes alternatives non seulement pour acquérir des connaissances mécanistes sur le marché, mais aussi pour évaluer les risques potentiels de substances chimiques déjà commercialisées. La recherche 3R promeut une science pratiquée avec humanité.

- Pour répondre aux attentes de la société, il faut à la fois que le public perçoive le bien-fondé des recherches effectuées sur les connaissances et les conclusions dans une perspective de recherche 3R, parallèlement aux expériences menées sur les animaux. Cette sensibilisation de l'opinion publique permettra de développer de meilleures stratégies de communication visant une meilleure acceptation de la recherche et du développement de produits dans le cadre de l'expérimentation animale.

## **2. Affinement de la problématique à étudier**

En Suisse, il faut instaurer une culture des 3R reposant sur une stratégie axée sur la réalisation de progrès efficaces et ciblés du principe des 3R. Cette stratégie des 3R doit être soutenue par les résultats, les connaissances et les conclusions issus des projets de recherche 3R. Une démarche orientée vers l'avenir permettra de déterminer les besoins futurs d'une culture des 3R de façon plus réaliste qu'avec l'évaluation des succès passés, qui ne sont pas suffisamment documentés. L'analyse des efforts de recherche 3R financés par le Programme national de recherche permettrait de définir des variables de mesure, d'élaborer des benchmarks, d'estimer les coûts d'une culture des 3R et de définir des objectifs clairs.

La définition et l'étendue des prestations des 3R permettent de déterminer le type de projets qui devraient être menés dans le cadre de la recherche 3R et portant principalement sur: un objectif 3R clairement défini, c'est-à-dire des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, une réduction du nombre d'expériences sur animaux et le principe de Refinement en vue d'améliorations et d'innovations techniques. En font également partie des projets visant la caractérisation fondamentale de modèles, qui pourraient fournir des conclusions sur les 3R.

Il faut par ailleurs étudier comment les 3R sont perçus par les chercheurs et comment ces derniers les mettent en oeuvre dans leurs études. Quelles sont les méthodes applicables? Lesquelles ont une valeur scientifique? Quels sont les facteurs favorisant, facilitant ou entravant la mise en oeuvre systématique des 3R? Grâce à ces données scientifiques, des outils de formation et de communication performants pour les chercheurs pourraient être ainsi mis en place.

Une pensée novatrice et à contre-courant favorisera l'émergence de nouvelles idées et technologies permettant de résoudre des problèmes pour lesquels aucune méthode appropriée n'existe pour l'heure. L'innovation va continuer à renforcer la position de la Suisse non seulement comme pôle de recherche hautement compétitif mais aussi en tant que site économique, grâce à de nouvelles possibilités de développement d'entreprises.

Enfin, les rapports entre les expériences sur animaux, les 3R et la société doivent être documentés pour obtenir des informations précieuses soutenant les processus politique et scientifique de décision et des voies de communication efficaces.

## **3. Application pratique de la proposition de PNR**

Nous sommes convaincus qu'une stratégie concertée et ciblée de mise en oeuvre des 3R au niveau national constitue l'unique moyen de réaliser des progrès substantiels et durables dans l'application du principe des 3R. La mise en place des 3R Replace, Reduce, Refine maximise l'efficacité de l'utilisation des animaux de laboratoire tout en leur imposant le moins de souffrances possible.

Le Programme national de recherche en faveur des 3R vise à obtenir une diminution sensible du nombre d'animaux de laboratoire utilisés et de leurs souffrances.

Des outils de recherche ultra-développés qui appliquent le principe du Refinement et une recherche moins onéreuse basée sur des méthodes alternatives contribueront à soutenir le profil très compétitif de la recherche et de l'industrie. Ils permettront aux hautes écoles, à l'industrie et aux autorités de régulation de préférer des méthodes in vitro éprouvées ayant une plus grande valeur scientifique aux résultats moins pertinents des expériences menées sur les animaux. La formation ciblée des chercheurs et du personnel de laboratoire ainsi qu'une communication active sur les 3R constituent les éléments clés d'une application réussie des 3R.

Parallèlement, des projets de recherche novateurs et de premier plan ouvriront de nouvelles possibilités à l'économie. Le Programme national de recherche proposé engendrera de nouvelles technologies beaucoup plus attractives du point de vue économique et plus performantes dans les domaines des sciences biomédicales, des biotechnologies, de l'industrie chimique et de l'évaluation des risques. Elles auront une influence majeure sur la vitalité économique suisse.

Une meilleure sensibilisation de l'opinion publique et une connaissance approfondie des 3R au sein de la société, de la communauté des chercheurs et des autorités conduiront à une pratique plus humaine de l'expérimentation animale, qui peut être reconnue par tous.

## **Auteurs**

Prof Pierre Cosson  
Physiologie des cellules et métabolisme, Université de Genève

Dr Fabienne Crettaz von Roten  
Maître d'enseignement et de recherche, Université de Lausanne

Dr Marcel Gyger  
Schweizerische Gesellschaft für Versuchstierkunde, Lausanne

Prof Andrew Hemphill  
Experte Stiftung Forschung 3R  
Universität Bern, Vetsuisse, Universität Bern, Parasitologie

Dr Ingrid Kohler  
Tierschutz Versuchstiere  
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Bern Liebefeld

Prof Klaus Peter Rippe  
Ethik im Diskurs, Zürich

Prof Kristin Schirmer  
Abteilungsleiterin Umwelttoxikologie, EAWAG, Dübendorf

Prof Martin Wilks  
Direktor Swiss Centre for Applied Human Toxicology, Universität Basel