

LES ACTES DU COLLOQUE

Colloque de l'OPAL

Sous la présidence du Pr. André Laurent Parodi

Vendredi 19 octobre 2018

UIC-P Espaces Congrès, PARIS 15^e



50 ans
PAL:

**50 ans au service de l'Animal
et de la Recherche.**

Comment aller plus loin ?

Renseignements & inscriptions:
www.alphavisa.com/opal/2018



www.opal-association.org



L'OPAL : 50 ans au service de l'animal et de la recherche. Comment aller plus loin...

De l'engagement des chercheurs....

Pierre Drion, professeur ordinaire^{1,2}, Ezio Tirelli, professeur ordinaire^{1,2}, Liesbeth Geris, professeur³, Bernard Rentier, professeur ordinaire émérite^{4,5}

¹Membre, Commission d'Éthique Animale, Université de Liège, Avenue Hippocrate 15, B23, 4000 Liège.

²Membre, Conseil à l'Éthique et à l'Intégrité Scientifique, Université de Liège, Place du 20 Août, 4000 Liège

³Unité de Recherche Biomécanique, Université de Liège, Bât. B52/3 Génie biomécanique, 4000 Liège

⁴Recteur honoraire, Université de Liège, Rectorat, 7, place du 20 Août, 4000 Liège

⁵Chairman, Enabling Open Scholarship (EOS) aisbl, Université de Liège, Rectorat, 7, Place du 20 Août, 4000 Liège

Résumé



L'expérimentation animale représente une part faible mais actuellement toujours indispensable de la Recherche Biomédicale. 285 laboratoires agréés la pratiquent en Belgique et leur travail est régi par une législation qui évolue régulièrement, lors d'initiatives nationales ou en transposant en droit belge les Directives Européennes.

Le débat en matière d'expériences sur animaux porte, par essence, sur des valeurs qui ont, par définition, une forte connotation subjective. Il pourrait sembler par exemple que les commissions d'éthique animales doivent partir du principe que les intérêts de l'homme (ou d'une espèce animale) pèsent plus lourd que les intérêts des animaux d'expérience (Nicks B, note de cours). En aucun cas cependant dans une mesure telle que tout intérêt de l'homme (ou d'une espèce animale) prévale sur n'importe

quel intérêt de l'animal...

Dès lors, veiller à prévenir, détecter et traiter voire faire cesser toute douleur constituent donc un devoir moral pour les chercheurs.

De même, strictement mettre en œuvre les méthodes -des plus simples aux plus sophistiquées- qui contribuent à améliorer le bien-être des animaux enrôlés en recherche transcende les notions d'éthique et constitue certainement également une obligation morale qui dépasse de loin le cadre légal à partir du moment où le simple mérite de ce cadre légal est de proposer un cadastre du minimum qui soit à faire...

Veiller à rechercher, identifier, critiquer et développer toute méthodologie qui puisse permettre de quitter le modèle animal au profit d'autres modèles est également une tâche à laquelle chacun doit s'astreindre.

Les lignes ci-dessous dressent le portrait d'une science qui s'autocritique. D'une science qui évolue en mettant à plat les enjeux, les risques et les bénéfices. D'une science qui veut faire sienne l'évolution (voire la révolution) des mentalités, (r)évolution à laquelle chaque chercheur se doit de participer. Et l'évolution passera également par la communication.

Note : ce texte est issu d'une prospective en termes de méthodes alternatives rédigée pour le colloque Walcopa de Belgique du 22/11/2016. Il n'a jamais été publié auparavant. Il sied au contexte du Colloque OPAL d'octobre 2018 relatif à l'engagement des chercheurs, en ce compris celui des méthodes alternatives qui peut être plus détaillé.

Origine

L'on retrouve déjà dans les années 400 ACN des traces de recours à des animaux à des fins d'expériences. Les auteurs (ou leurs élèves) bien connus que sont Hippocrate et Aristote, quasiment contemporains, s'y intéressent en effet, l'un pour des écrits relatifs à l'art médical, l'autre pour, notamment, la vie des animaux et leur classification (*De Partibus Animalium*). Aucune trace de règle ou loi liée à leur utilisation ne semble exister à l'époque et cette absence persiste au long des nombreux siècles qui suivent au cours desquels se perpétue l'expérimentation sur animaux à travers l'œuvre d'innombrables enquêteurs: Galien (+100 PCN), Vésale vers 1500 et Realdo Colombo et William Harvey pendant la Renaissance (petite et grande circulations sanguines), Richard Lower (1665, première transfusion sanguine d'un chien à un autre), Jean Denis (1667, transfusion d'un agneau à un homme), Robert Hooke (études microscopiques sur souris notamment dans les années 1660), Lavoisier (souris et système respiratoire, années 1765 et suivantes), Galvani (électricité et physiologie), vers 1820 Rolando et Flourens (effets fonctionnels de lésions cérébrales chez diverses espèces), le système Mendel (souris et transmission des couleurs, 1865), et bien d'autres. En 1850, paraît la loi Grammont en France, qui punit d'une amende de un à quinze francs, ainsi que d'une peine de un à cinq jours de prison « les personnes ayant fait subir publiquement des mauvais traitements aux animaux ». La Société Protectrice des animaux est créée en France 5 années auparavant et met en route les principes de protection des animaux contre les maltraitances et de mise en route de dispensaires.

Cadre légal en Belgique

Les imprécisions juridiques persistent durant les décennies suivantes. Elles sont très partiellement résolues en Belgique par la publication de la brève Loi du 2 juillet 1975 (Moniteur Belge -M.B.- 18.07.1975) sur la protection des animaux. La publication, en 1986, d'une Directive européenne (86/609/EEC) « de rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques » permet de préciser les choses. Cette directive publiée dans le JO L 358 du 18.12.1986 et datée du 24 novembre 1986 vise à harmoniser les législations des différents états membres en cette matière. L'Europe accorde 3 ans aux états membres pour transposer son contenu dans la législation.

La Directive est transcrite en droit belge. Elle est traduite en une Loi datée du 14.08.1986 (M.B. 03.12.1986 - Loi relative à la protection et au bien-être des animaux) et abrogeant ce faisant la Loi du 02 juillet 1975. Cette Loi de 1986 est ensuite modifiée par la parution de l'AR du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux d'expérience. (M.B. 05.01.1994) et qui s'inspire tant de la Directive de 1986 que de la Loi du 18 octobre 1991 portant approbation de la « Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ».

S'ensuivent différentes évolutions législatives en 1998 (M.B. 12.12.1998 et 23.12.1998), 2000 (M.B. 27.06.2000), 2001 (M.B. 20.06.2001 et 21.07.2001), 2004 (M.B. 21.10.2004) qui améliorent encore la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales.

Dans l'intervalle, et depuis 1997, dix années de réflexions menées au sein du Conseil de l'Europe mènent à la publication d'une Convention (STE 123) par ce Conseil. Celle-ci contient notamment une adaptation détaillée des « lignes directrices relatives à l'hébergement des animaux et des soins à accorder aux animaux » (Annexe A). Cette modification est traduite en recommandation par la Commission Européenne (2007/526/CE) et publiée le 18 Juin 2007. La Belgique choisit en 2008, et sur base d'une large consultation des acteurs impliqués, d'intégrer les nouveaux textes de la Recommandation 2007/526/CE dans un AR qui abroge l'AR de novembre 1993. Il est publié le 14.05.2010 (AR du 06.04.2010). Enfin, l'Union Européenne publie le 22 septembre 2010, la Directive 2010/63/UE, relative à la protection des animaux utilisés à des

fins scientifiques. L'AR de mai 2010 évoluera encore en fonction de cette nouvelle Directive en AR du 29052013, qui n'a pas été remplacé à ce jour. Précisons enfin que cette matière, à compétence fédérale jusque juillet 2015 est depuis devenue régionale en Belgique.

Protection animale

Les animaux de laboratoires sont au quotidien pris en charge par du personnel obligatoirement formé, selon un cadre légalement fixé, dans des laboratoires agréés, contrôlés, et aucune manipulation ne peut être mise en œuvre sans un strict contrôle du projet par une Commission d'Éthique (une quarantaine en Belgique) qui examine, critique, pondère, modifie ou refuse le projet. L'ambiance climatisée, la lumière et la ventilation régulées, les soins prodigués, la qualité du milieu et l'état de santé contrôlé quotidiennement sont prévus par les règles légales édictées pour la mise en place d'un bien-être optimal, indispensable par ailleurs (parmi d'autres choses) à l'obtention de résultats de recherche fiables. Les visites d'un « expert bien-être » en complément des contrôles externes, la collaboration entre chercheurs et responsables d'unités, les techniques sophistiquées mises à la disposition de la recherche (anesthésie gazeuse p.ex.) constituent un déploiement quotidien de moyens humains, techniques, et logistiques en vue du respect maximal de l'animal de laboratoire.

Communication

L'information sur l'expérimentation animale a toujours été un exercice délicat. Et la plupart des avis exprimés par le public à son propos le sont dans un contexte souvent émotionnel et souvent bien plus encore dépourvu d'informations claires sur le sujet. Il importe de réduire le fossé qui sépare le public des chercheurs. Ces derniers sont partiellement responsables du manque d'informations diffusées. Tout d'abord parce que la surcharge de travail éloigne souvent d'une attention soutenue à la communication, à l'information, à l'apport de réponses, précisions et corrections à certaines questions/affirmations. Ensuite parce que longtemps « critiqués », les responsables ont le plus souvent été mis en position de devoir « se défendre ». Enfin, sans doute, parce que la lassitude a induit une attitude de repli et que l'agression physique de personnes impliquées dans l'expérimentation animale aux Etats-Unis ou en Angleterre a également alimenté les craintes des chercheurs qui ont alors pu se sentir en danger (Abbott, 2018).

Les choses changent cependant, les mentalités évoluent. De plus en plus, de par le monde, l'on peut prendre connaissance de reportages de presse relatant des résultats scientifiques obtenus grâce aux animaux de laboratoire.

Et l'intérêt de cette communication est majeur en vue :

- i/ d'établir la publicité des résultats scientifiques des expérimentations menées et le cadre de leur déroulement,
- ii/ de conserver la confiance du public vis-à-vis d'organismes de recherche dont chacun d'entre nous dépend, à plus ou moins long terme, pour sa santé et celle de ses proches, voire celle de ses animaux (de compagnie ou producteurs de denrées alimentaires),
- iii/ de fournir au public un retour sur l'utilisation des fonds alloués à la recherche.

Plus loin même, l'on voit fleurir diverses démarches de chercheurs de grandes institutions de recherche qui non seulement réclament un contrôle approfondi de leur travail, mais également, en retour, la transparence de ces contrôles vis-à-vis de l'extérieur et un soutien des institutions, non seulement Universitaires mais également publiques, vis-à-vis de leur travail et de leur protection. Ainsi, l'éditorial de

Nature 2009 (NATURE, Vol 457, 5 Feb. 2009), espère un renforcement des contrôles des animaleries aux USA (souhaité par les chercheurs), accompagné ensuite d'une politique de défense active de cette recherche indispensable au pays, défense rendue possible par une garantie de qualité et de surveillance de celle-ci.

La revue des acquis permis par cette recherche serait interminable. Les thématiques concernent aussi bien le cancer que la cardiologie et chirurgie cardio-vasculaire (athérosclérose, anévrysmes, thrombose/hémostase), la pneumologie (asthme, maladies respiratoires chroniques obstructives), les maladies métaboliques (diabète, insuffisance rénale, anomalies des tissus conjonctifs, troubles hormonaux divers), la neurologie (coma, démences, audition, traumatismes de la moelle épinière, vision), le système reproducteur (difficultés à enfanter, anomalies du développement embryonnaire), le système neuro-endocrinien (différenciation sexuelle), la psychologie (assuétudes), la médecine physique et traumatologie du sport (pathologies de l'appareil locomoteur), la nutrition, l'hématologie (greffe de moëlle, leucémies), la dentisterie (implants) etc., ceci tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Méthodes alternatives et obligation de leur utilisation

Le terme « Méthodes alternatives » se doit d'être expliqué.

En effet, dans l'esprit commun, ce terme viserait à décrire la recherche pouvant se faire sans les animaux de laboratoire, sous-entendant en fait une terminologie du type « les Méthodes alternatives...à l'expérimentation animale ».

Un document¹¹ publié en 2000 par Rogiers V et Beken S, intitulé « *Alternative methods to animal experimentation* » trace pourtant un profil bien plus complet de ce que sont les « méthodes alternatives » : elles concernent en fait toute initiative et/ou méthode, développée pour participer à la mise en œuvre du principe des 3'Rs (Remplacement, Raffinement, Réduction), principe suggéré en 1959 par Russel W. et Burch L.¹². Et donc pas uniquement le « remplacement » strict (sous-entendu « des animaux par d'autres tests »).

Le Remplacement constitue le recours à des méthodes qui remplacent les tests menés sur l'animal par d'autres méthodes n'utilisant pas d'animaux.

Les règles légales prévoient par ailleurs l'obligation pour les chercheurs de recourir aux méthodes alternatives qui seraient disponibles dans le cadre d'un projet qu'ils mènent.

La Directive Européenne de 2010 précise en son article 11 : *Les soins et l'utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques sont régis par des principes de remplacement, de réduction et de raffinement établis sur le plan international. Afin de garantir que les conditions d'élevage, de soins et d'utilisation des animaux dans des procédures dans l'Union sont conformes à celles des autres normes internationales et nationales applicables en dehors de l'Union, il y a lieu d'envisager systématiquement les principes de remplacement, de réduction et de raffinement lors de la mise en oeuvre de la présente directive. Lors du choix des méthodes, il convient d'appliquer les principes de remplacement, de réduction et de raffinement en respectant strictement la hiérarchie de l'obligation de recourir à des méthodes alternatives. Lorsque aucune méthode alternative n'est reconnue par la législation de l'Union, le nombre d'animaux peut être réduit en employant d'autres méthodes et en mettant en oeuvre des stratégies d'expérimentation, comme les essais in vitro et d'autres méthodes susceptibles de réduire et de raffiner l'utilisation des animaux.*

¹¹ Alternative Methods to Animal Experiments.Vera Rogiers, Sonja Beken.VUB University Press, 2000 - 124 pages.

¹² http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc

Une série de sites ressources sont disponibles qui rassemblent l'information et la mettent à disposition de tous afin de pouvoir effectuer les vérifications nécessaires.

Relativement au développement de méthodes alternatives, au niveau Européen, un organisme les labélisant a été créé. « Le Laboratoire de référence de l'Union européenne pour des alternatives à l'expérimentation animale (EURL-ECVAM) a été officiellement créé en 2011, en raison de la nécessité croissante du développement de nouvelles méthodes à proposer pour validation dans l'Union européenne. EURL ECVAM est hébergé par le Centre commun de recherche situé à Ispra, en Italie.

EURL-ECVAM a une longue tradition dans la validation des méthodes qui permettent de réduire, améliorer ou remplacer l'utilisation d'animaux pour les tests de sécurité et de tests d'efficacité / de puissance des produits chimiques, les produits biologiques et les vaccins. Les laboratoires de recherche sont en mesure de contacter l' EURL-ECVAM pour la validation scientifique des méthodes alternatives à l'expérimentation animale qu'ils ont développées. » (source : <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/>)

Nous fournissons ci-dessous, de manière non exhaustive, outre le contenu des textes légaux une liste d'actions qui peuvent participer à l'implémentation des 3R'S.

i/pour le Raffinement :

- les contrôles externes de ces règles légales menés par les Inspecteurs vétérinaires de l'État et les contrôles internes menés par des « experts bien-être » désignés au sein des institutions. Ces derniers siègent *de facto* dans les Commissions d'éthique locales ;
- l'acquisition d'unités d'hébergement climatisées avec air filtré ;
- la distribution d'aliments contrôlés strictement pour leur qualité ;
- l'utilisation de litières dépourvues de poussières ;
- la standardisation de distribution d'eau indemne de pathogènes ;
- la nécessité de prévoir l'enrichissement des enceintes d'hébergement ;
- les modifications régulières des surfaces (et hauteurs) minimales disponibles des unités d'hébergement en vue de permettre l'expression des comportements habituels des animaux ;
- la mise en place de protocoles de suivi sanitaire des animaux ;
- la mise en place de l'obligation de certification du personnel impliqué en recherche avant son intervention dans les protocoles ;
- la nécessité d'identifier du personnel formé pour l'euthanasie des animaux -la vérification de la possibilité d'atteindre les mêmes buts scientifiques en recourant à des « espèces moins évoluées » (ex : poissons) ;
- la mise en place de la notion de « points limites » (« quand l'expérience doit-elle être arrêtée ») avec tableaux de scoring du bien-être des animaux ;
- la mise en conformité GLP de certains centres d'essais ;
- l'obligation de publier des analyses rétrospectives (critiques) des projets menés

-la mise en place de comités visant à suivre l'intégrité en recherche et promouvant l'amélioration de la qualité méthodologique recherche (de nombreuses études critiques rétrospectives menées sur les publications existantes mènent à l'avènement de la métascience visant à atteindre ces objectifs) (voir infra).

ii/pour la Réduction :

-la mise en place de méthodologies statistiques pour déterminer le « n » expérimental de manière anticipée ;

-la mise en place de banques d'embryons pour la conservation de lignées murines d'intérêts (et l'arrêt consécutif de la reproduction à l'infini de ces lignées sous forme d'élevages dormants avec les sacrifices que cela implique) ;

-l'acquisition dans certains centres de toutes les technologies de la reproduction médicalement assistée permettant la récolte d'embryons, leur transfert, avec ou sans cryopréservation intermédiaire, le prélèvement de sperme, sa congélation, la fécondation in vitro (ICSI : *intracytoplasmic sperm injection*...);

-l'utilisation de technologies de type « *speed congenic* » qui permettent de transmettre en quelques générations un gène d'intérêt d'une lignée à l'autre (quand initialement un grand nombre de générations étaient nécessaires) ;

-l'intensification du recours aux « *litter mates* » (utiliser, en fin de croisements de lignées d'intérêt, leurs descendants comme animaux témoins plutôt que de les sacrifier) ;

-la mise en place de réseaux d'information entre centres de recherche qui permettent d'échanger des lignées d'intérêt, des méthodologies, des bonnes pratiques ;

-l'évolution de la transgénèse murine, qui permet de réduire considérablement le nombre d'animaux intermédiaires par rapport à la lignée finale que l'on souhaite obtenir ;

-la création et la structuration en réseau européen de biobanques hospitalo- universitaires (matériel humain) ;

-la vérification obligatoire que les activités concernées ne constituent pas des répétitions non justifiées d'études antérieures ;

-la vérification obligatoire qu'une collaboration avec un autre laboratoire (interne ou externe à l'institution) est ou non possible en vue de réduire le nombre d'animaux utilisés (en utilisant des animaux en commun, en laissant plusieurs laboratoires utiliser les organes d'un même animal,...) ;

-les données de la métascience (voir infra) qui permettent de critiquer/revoir/améliorer les méthodologies (y compris à priori)

-le passage à l'Open Access, ou accès libre sans barrière -ni technique ni financière- aux publications scientifiques, permettant de ne négliger aucun travail qui ait pu déjà donner les informations scientifiques recherchées (voir infra) ;

- le passage à l'Open Data, ou partage ouvert des données brutes et élaborées de la recherche scientifique ainsi que de l'ensemble des conditions précises de l'expérimentation, afin d'éviter les duplications expérimentales inutiles (voir infra) ;

- le passage à l'Open Science, qui reprend les deux points précédents, en y ajoutant la possibilité de rendre publiquement et librement accessibles les **résultats négatifs**, aujourd'hui non publiés bien que source majeure de multiplication des expérimentations inutiles (voir infra).

iii/ pour le remplacement

-le recours obligatoire aux méthodes alternatives existantes (et aux banques de données en la matière qui listent ces méthodes)

Tests réglementaires :

- Listes récentes d'alternatives OECD/OCDE (<http://www.oecd.org>) consulté le :
- Listes récentes d'alternatives validées par EURL ECVAM
<http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu> consulté le :
- Listes récentes d'alternatives validées par European Pharmacopoeia consulté le :
- Autres (spécifier) : consulté le :

Recherche :

- Base de données et/ou publications ECVAM ou FRAME consulté le :
- <http://oslovet.norecopa.no/3R/fag.aspx?fag=83> consulté le :
- Invitox consulté le :
- SIS (<http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/>) consulté le :
- Go3Rs (searches pub med) (<http://www.qopubmed.org/web/go3r/>) consulté le :
- PubMed, consulté le :
- Scopus consulté le :
- Google Scholar consulté le :
- Autres (spécifier) : consulté le :

Education :

- Norina (<http://www.oslovet.norecopa.no>) consulté le :
- NCA (<http://www.nkca.nl/>) consulté le :
- Intemiche (<http://www.intemiche.org/>) consulté le :
- Autres (spécifier) : consulté le :

-le développement par certains laboratoires de nouvelles méthodes sur tissus (ditons les cultures de vaisseaux lymphatiques, de peau, de cornée,...)

-le développement de méthodes de simulation informatique (dites méthodes « *in silico* »). Elles œuvrent également au raffinement et à la réduction.

Essor des méthodes *in silico* et contribution aux 3R's : des alternatives numériques à l'expérimentation (Carlier et al. 2015 ; Lang et al, 2018 ; Van Schepdael et al, 2013, VPH Institute statement)

Pour des raisons de sécurité de base, il n'est pas concevable de transférer directement à l'homme de nouveaux concepts testés seulement à travers des expériences de laboratoire à base de matériaux synthétiques ou de cellules. Les organismes vivants sont extrêmement complexes et encore mal compris. En conséquence, les expériences animales restent l'instrument le plus fiable pour traduire progressivement l'application de nouvelles découvertes scientifiques des niveaux de complexité inférieur au supérieur, jusqu'à ce que l'impact sur les humains puisse être correctement anticipé. Néanmoins, cette situation peut évoluer, et des nouveaux outils sont développés pour contribuer à cette évolution. Un de ces outils est la modélisation numériques de la (patho)physiologie des humains et animaux. L'usage de cet outil numérique est souvent indiqué par le terme « *medicine in silico* »¹³. *In silico* veut dire dans l'ordinateur (comme *in vivo* signifie dans les humains vivants ou les animaux, et *in vitro* signifie dans le laboratoire).

¹³ https://en.wikipedia.org/wiki/In_silico_medicine

Dans un article publié le 22/01/2012, l'institut VPH (*virtual physiological human*¹⁴- la communauté scientifique européenne qui s'occupe du développement de la médecine *in silico*) a développé les retombées du concept de la « *médecine in silico* » et des simulations numériques en termes de Réduction, de Raffinement et de Remplacement partiel des expériences animales. En outre, ces mêmes modèles pourraient être utiles lors de l'extrapolation des résultats de l'animal au contexte humain. L'article relate ceci :

1. Réduction: la modélisation *in silico* peut faciliter une réduction considérable du nombre d'animaux impliqués dans chaque étude, avec le même niveau d'efficacité. En couplant la modélisation à l'imagerie et à la détection (par des senseurs), on peut suivre, dans de cas nombreux, le même animal au cours du temps, ce qui réduit le nombre de mise à mort des animaux à différents points dans le temps dans un groupe expérimental donné.
2. Raffinement: des simulations numériques peuvent rendre plus humaines des expériences animales. En modélisant l'expérience animale en cours d'exécution, il peut devenir possible d'utiliser des modèles numériques pour quantifier la variable d'intérêt, réduisant ainsi le niveau d'inconfort imposée à l'animal si ces variables étaient mesurées directement sur lui.
3. Remplacement: la recherche *in silico* peut contribuer à remplacer certaines expériences sur animaux. Actuellement, les chercheurs utilisent des animaux sur des études qui sont très semblables, mais se concentrent parfois sur un aspect très spécifique. Grâce à la modélisation virtuelle et aux simulations, les chercheurs peuvent développer des modèles numériques qui sont suffisamment précis pour prédire des expériences spécifiques, remplaçant une grande partie des expériences animales avec des simulations numériques.
4. Extrapolation: des simulations numériques pour extrapoler des résultats obtenus sur l'animal vers l'homme peuvent devenir un outil puissant pour accroître la sécurité et l'efficacité : la simulation numérique peut dans certains cas permettre la modélisation de processus biologique chez la souris, qui peuvent ensuite être utilisés pour extrapoler ces résultats vers l'humain de manière plus sûre et efficace.

Partout dans le monde, les scientifiques travaillent activement à l'établissement d'outils *in vitro* et *in silico* fiables afin de minimiser l'expérience animale lorsque cela est possible. Lors de l'élaboration de ces outils, l'expérience animale restera nécessaire pour leur validation. Même après validation initiale, l'utilité de ces outils devra être évaluée en permanence dans des nouvelles situations. Le Raffinement (ou le développement) répété des outils *in vitro* et *in silico* devrait permettre de réduire largement le nombre d'animaux utilisés dans des expériences requises actuellement pour saisir la complexité du corps humain.

Contribution de la Métascience à la mise en œuvre du principe des 3R's (Ioannidis 2005 ; McGrath et al , 2015 ; Nosek et al, 2015 ; Pound et al, 2016 ; Raff 2013 ; Yeates et al, 2015)

La méta-recherche (ou méta-science), la science qui étudie la recherche scientifique, participe (et en constitue certainement les racines) au mouvement de l'Open Science évoqué plus bas dans la mesure où une des vocations de ce mouvement est de contribuer à rendre les résultats scientifiques publiés plus transparents et reproductibles. La science traverse en fait une crise dite de la reproductibilité (de ses résultats) mise en évidence par la méta-recherche. Cette discipline transdisciplinaire a ainsi identifié et caractérisé (et continue de le faire car la question est d'ampleur) dans la littérature scientifique des

¹⁴ <http://www.vph-institute.org/>

problèmes de qualité méthodologique (notamment) qui expliquent en partie le manque de reproductibilité de bon nombre de résultats scientifiques, et donc de leur utilité scientifique. Cela suggère que beaucoup d'animaux pourraient avoir été sacrifiés en vain, ce qui a inquiété largement la communauté scientifique. De nombreuses mesures ont été suggérées et prises (auxquelles participe le mouvement de l'Open Science) afin de remédier à cette situation. Parmi ces mesures, figure une forte augmentation des exigences de la qualité méthodologique des recherches à la fois avant l'attribution des fonds demandés pour les financer (demande de financement pour un projet) et lors de leur publication ultérieure dans des revues spécialisées. On peut considérer sans aucun doute que cette mesure participe largement au principe des méthodes alternatives car elle ne peut mener qu'à une réduction du nombre d'animaux utilisés par la recherche. Il s'agit en fait d'encourager la réalisation d'expériences mieux planifiées, plus grandes et dont les données sont mieux traitées (statistiquement) afin de rendre leur réplication ou leur vérification par d'autres scientifiques moins indispensable, des pratiques qui impliquent de la souffrance animale supplémentaire. Une expérience très bien réalisée vaut infiniment plus – scientifiquement comme éthiquement - qu'une série de petites expériences limitées (qui sont encore trop nombreuses en science). Au total, on aura « induit » moins de souffrance animale dans le premier cas, même si une grande expérience nécessitera plus d'animaux qu'une plus petite. Mais une grande expérience bien construite nécessitera moins d'expériences ultérieures dans le même domaine.

En d'autres termes, la poursuite d'une haute qualité de la recherche scientifique qui fait appel à des animaux rencontre et rejoint celle d'une limitation de la souffrance animale. Une recherche scientifique de qualité (en d'autres termes vraiment scientifique) est aussi une recherche hautement éthique.

Contribution de l'Open Science à la mise en œuvre du principe des 3R's (Mc Grath et al, 2015 ; Nosek et al, 2015 ; Pound et al, 2016 ; Raff 2013 ; Yeates et al, 2015)

Selon Wikipedia, « La notion de **science ouverte** (*open science* ou *open research* pour les anglophones) recouvre un ensemble de pratiques, fondées sur le recours à l'Internet, aux outils de travail collaboratif [...] et du web social, qui peuvent être utilisés dans l'ensemble de la démarche savante ; de la formulation de questions et d'hypothèses scientifiques à la diffusion/vulgarisation des résultats de recherche, en passant par la discussion des méthodes, protocoles, résultats, etc. La science ouverte peut aussi favoriser la multidisciplinarité de la recherche et éventuellement un caractère multilingue et un caractère de bien commun ».

1. Open Access : comme mentionné plus haut, l'accès ouvert aux publications scientifiques sans entrave technique ni financière, qui fait partie du tableau général de la Science ouverte, permet aux chercheurs une connaissance immédiate des travaux réalisés par d'autres et d'ainsi pouvoir s'assurer que le programme de recherche qu'ils envisagent n'est en aucune manière une redite d'un travail antécédent et d'éviter une éventuelle expérimentation inutile. En outre, l'Open Access et, plus particulièrement, la publication électronique, en supprimant la limitation du volume de publication que l'on connaissait avec l'édition sur papier, ouvre la possibilité de développer plus largement les aspects expérimentaux et de fournir suffisamment de détails pour que les expériences puissent être reproduites comme cela a été abondamment vanté, mais également pour qu'elles puissent NE PAS être reproduites inutilement si elles font appel aux animaux de laboratoire.
2. Open Data : actuellement dans un état moins avancé que l'Open Access, l'Open Data permet l'accès libre aux données de la recherche, qu'il s'agisse de données brutes ou de données déjà traitées. Le but de cette ouverture, qui fait l'objet d'un essai pilote au sein du programme européen de recherche Horizon 2020 ou FP8 (au même titre que le pilote Open Access dans le programme FP7, qui est devenu obligatoire dans le H2020) est la réutilisation de données déjà acquises par

d'autres laboratoires, permettant ainsi d'éviter la récapitulation complète de l'expérimentation et de propulser la recherche plus activement sur la base de résultats déjà acquis, ce qui est un principe fondamental du processus de recherche désintéressée. Cette nouveauté a souvent été proposée comme une parade au travail inutile, elle doit être également considérée comme le principal allié de la « Réduction » dans le cadre de l'application des 3Rs.

3. Open Reviewing : la revue par les pairs est également amenée à se moderniser. Il serait trop long de détailler ici les modalités de son ouverture dans le cadre de l'Open Science mais on peut retenir qu'elle permettra plus de souplesse dans l'acceptation des publications dans un format beaucoup plus opérationnel et moins formel que l'actuel « article ». En particulier, on attend des réformes de la publication qu'elles permettent de publier ouvertement des résultats négatifs. Le rejet actuel de tout ce qui n'est pas basé sur des résultats positifs et originaux occasionne un gigantesque gaspillage de temps, d'énergie et de moyens. L'ignorance actuelle des expérimentations inutiles entraîne des répétitions coûteuses, particulièrement désolantes en matière d'expérimentation animale. Une consultation libre et aisée des travaux n'ayant pas abouti est aussi nécessaire que celle de ceux qui ont apporté « du neuf ». En fait, l'avancement du savoir consiste en une prise de connaissance tant des échecs que des succès.
4. Open Source : l'échange des savoirs et des données en science repose sur une complète accessibilité immédiate aux travaux des prédécesseurs et collègues. Pour cela, il ne suffit pas de partager du texte, voire des chiffres, il faut également avoir accès aux logiciels utilisés et pouvoir en comprendre l'algorithmique. Il est donc important, dans cet esprit d'ouverture, de bannir les logiciels fermés, contrôlés par les entreprises privées qui seules ont accès à l'informatique sous-jacente. Il est donc recommandé aux chercheurs, dans le cadre de l'Open Science, d'utiliser exclusivement des logiciels libres et décryptables. A ce titre, l'Open Source est aussi essentielle à l'expérimentation animale bien gérée que les autres composantes de l'Open Science dont elle ne saurait être dissociée.

Conclusion

L'éthique se définit comme la science de la morale (Petit Littré), un ensemble de règles de conduite (Larousse), mais selon certains, ce ne serait pas une science au sens strict du terme^{*15}. Il n'en est rien. Et dans le cas de l'éthique animale, il revient aux chercheurs, aidés des pouvoirs publics, et du regard citoyen, de mener à bien les réformes de cette science qui recourt à l'animal de laboratoire et qui doit obligatoirement être nourrie de toutes les compétences qui la composent. Outre les normes légales existantes, la remise en question de cette recherche par la métascience, l'amélioration obligatoire des méthodologies (recours à la statistique et l'*in silico* notamment), la notion d'*open access, data, reviewing et source* qui résultent de ces mouvements participent au principe des 3R's et les nourrissent largement. Des initiatives comme celles de l'OPAL contribuent à cette remise en question...

¹⁵ Braekman et Mertens, groupe de recherche philosophie et sciences morales, Université Gent.

Références

- Abbott, A. (2018). Max Planck scientists criticize handling of animal-rights charges against leading neuroscientist. *Nat* 2018 5587708
- Anon (2009). Against vicious activism. *Nature* 457, 636–636. <https://doi.org/10.1038/457636a>.
- AR (1993) – Arrêté Royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux d'expérience [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/arch_a1.pl?=&sql=\(text+contains+\('%27%27'\)\)&rech=1&language=fr&tri=dd+AS+RANK&numero=1&table_name=loi&F=&cn=1993111430&caller=archive&fromtab=loi&la=F&ver_arch=006](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/arch_a1.pl?=&sql=(text+contains+('%27%27'))&rech=1&language=fr&tri=dd+AS+RANK&numero=1&table_name=loi&F=&cn=1993111430&caller=archive&fromtab=loi&la=F&ver_arch=006)
- AR (2010) – Arrêté Royal du 14 novembre 1993 relatif à la protection des animaux d'expérience http://www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-06-avril-2010_n2010024118.html
- AR (2013) – Arrêté Royal du 29 mai 2013 relatif à la protection des animaux d'expérience http://www.etaamb.be/fr/arrete-royal-du-29-mai-2013_n2013024221.html
- Carlier, A., Geris, L., Lammens, J. et al. (2015). Bringing computational models of bone regeneration to the clinic. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 7, 183–194. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1299>.
- CR – COMMISSION RECOMMENDATION of 18 June 2007 on guidelines for the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes (2007/526/CE)
- Consetat – Conseil d'Etat (1965) sur la protection des animaux
- Council Directive (1986) 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes
- EC – European Commission (2010). Directive 2010/63 on the protection of animals used for scientific purposes.
- EC – European Convention (1986) for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes.
- Horizon 2020 <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/>
- Ioannidis, J. P. A. (2005). Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* 2, e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124>.
- JUSTEL (1991) Loi portant approbation de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, et des annexes A et B, faites à Strasbourg le 18 mars 1986 http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/loi_l1.pl?language=fr&caller=list&la=f&fromtab=loi&tri=dd+a+s+rank&sql=dd+=+date%271991-10-18%27+and+pd+=+date%271992-02-19%27
- Lang, A., Volkamer, A., Behm, L. et al. (2018). In silico methods – Computational alternatives to animal testing. *ALTEX* 35, 126–128. <https://doi.org/10.14573/altex.1712031>.
- LR – Loi relative à la protection et au bien-être des animaux du 14 août 1986 (M.B. 03.12.1986)
- McGrath, J. C., McLachlan, E. M. and Zeller, R. (2015). Transparency in Research involving Animals: The Basel Declaration and new principles for reporting research in BJP manuscripts. *Br J Pharmacol* 172, 2427–2432. <https://doi.org/10.1111/bph.12956>.

- Nosek, B. A., Alter, G., Banks, G. C. et al. (2015). SCIENTIFIC STANDARDS. Promoting an open research culture. *Science* 348, 1422–5. <https://doi.org/10.1126/science.aab2374>.
- Pound, P. and Blaug, R. (2016). Transparency and public involvement in animal research. *Altern Lab Anim* 44, 167–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256456> [Accessed June 17, 2018].
- Raff, J. W. (2013). The San Francisco Declaration on Research Assessment. *Biol Open* 2, 533–534. <https://doi.org/10.1242/bio.20135330>.
- Rogiers V, Beken S (2000) *Alternative Methods to Animal Experiments*. VUB University Press, 124 pages
- Russel W M S and Burch R.L (1958), *The Principles of Humane Experimental Technique*
- The European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (EURL-ECVAM) <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/>
- Van Schepdael, A., Vander Sloten, J. and Geris, L. (2013). Mechanobiological modeling can explain orthodontic tooth movement: Three case studies. *J Biomech* 46, 470–477. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.10.037>.
- VPH institute: position statement on animal experimentation, Brussel 22 january 2012 http://www.vph-institute.org/upload/vphinst-position-statement-on-animal-experim-v3-1_519242a3cafd9.pdf
- VPH Institute, the Virtual Physiological Human Institute for Integrative Biomedical Research <http://www.vph-institute.org>
- Walcopa, «Wallonia Consensus Platform for Alternatives » <http://www.walcopa.be>
- Wikipedia, the Free Encyclopedia https://en.wikipedia.org/wiki/In_silico_medicine
- Yeates, J. W. and Reed, B. (2015). Animal research through a lens: transparency on animal research. *J Med Ethics* 41, 504–5. <https://doi.org/10.1136/medethics-2015-102939>.