



Exposés du 9e congrès sur l'expérimentation animale

# “Méthodes de substitution — quo vadis? ”



Kongresszentrum Hotel Arte, Olten  
3 mars 2016

**Les experts du 9<sup>e</sup> congrès de la PSA sur l'expérimentation animale**  
**«Méthodes de substitution – quo vadis?»**  
**Jeudi 3 mars 2016, Kongresszentrum Hotel Arte,**

**Dr Mardas Daneshian**  
CEO, CAAT-Europe, Universität Konstanz, D-Konstanz  
**[Mardas.Daneshian@uni-konstanz.de](mailto:Mardas.Daneshian@uni-konstanz.de)**

**Prof. Dr Rolf Zeller**  
Département de biomédecine, Université de Bâle, Vice-président de l'association Recherche pour la vie (Verein Forschung für Leben), Bâle  
**[rolf.zeller@unibas.ch](mailto:rolf.zeller@unibas.ch)**

**Dr sc. nat. Tina Bürki**  
Responsable scientifique de groupe, EMPA,  
Laboratoire fédéral d'essai des matériaux et de recherche, St-Gall  
**[tina.buerki@empa.ch](mailto:tina.buerki@empa.ch)**

**Prof. Dr Olivier Guenat**  
Head of Organs-on-Chip Technologies,  
ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, Université de Berne, Berne  
**[olivier.guenat@artorg.unibe.ch](mailto:olivier.guenat@artorg.unibe.ch)**

**Dr méd. vét. Kaspar Jörger**  
Responsable Protection des animaux, Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV), Berne  
**[kaspar.joerger@blv.admin.ch](mailto:kaspar.joerger@blv.admin.ch)**

**Dr sc. nat. Peter Bossard**  
Vice-président, Fondation Forschung 3R, Münsingen  
**[peter.bossard@emeriti.eawag.ch](mailto:peter.bossard@emeriti.eawag.ch)**

**Maya Graf**  
Conseillère nationale, Sissach  
**[maya.graf@parl.ch](mailto:maya.graf@parl.ch)**

**Thomas Cueni**  
Directeur, Interpharma, Basel  
**[thomas.cueni@interpharma.ch](mailto:thomas.cueni@interpharma.ch)**

**Prof. Dr Michael Hengartner**  
Recteur de l'Université de Zurich, Zurich  
**[rektor@uzh.ch](mailto:rektor@uzh.ch)**

**Dr méd. vét. Dr rer. nat. Stefanie Schindler**  
Co-directrice, Animalfree-Research, Berne  
**[schindler@animalfree-research.org](mailto:schindler@animalfree-research.org)**

**Dr sc. nat. Hansuli Huber**  
Directeur du Domaine technique, Protection Suisse des Animaux PSA, Bâle  
**[hansuli.huber@tierschutz.com](mailto:hansuli.huber@tierschutz.com)**

# Contenu

Dr méd. vét. MLaw Julika Fitz-Rathgen <b>Introduction</b> .....	4
Dr Mardas Daneshian <b>L'expérimentation animale, c'est du passé – voici des méthodes porteuses d'avenir!</b> .....	5
Prof. Dr Rolf Zeller <b>Recherche fondamentale, avec et sans modèle animal</b> .....	6
Dr sc. nat. Tina Buerki-Thurnherr <b>La barrière placentaire: nouvelles technologies et découvertes pour des modèles humains significatifs</b> .....	7
Prof. Dr Olivier Guenat <b>Organes-sur-puce: une alternative aux expériences animales?</b> .....	8
 <i><b>Evaluation et réorientation de la recherche 3R en Suisse en tenant compte tout particulièrement des méthodes de substitution en vue de:</b></i>	
Dr méd. vét. Kaspar Jörger, <b>Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV)</b> .....	12
Dr sc. nat. Peter Bossard, <b>Fondation Forschung 3R</b> .....	15
Maya Graf, Conseillère nationale, <b>Politique</b> .....	24
Thomas Cueni, Directeur, <b>Interpharma</b> .....	25
Prof. Dr Michael O. Hengartner, <b>Université de Zurich</b> .....	29
Dr méd. vét. Dr rer. nat. Stefanie Schindler, <b>Animalfree-Research</b> .....	31
Dr sc. nat. Hans-Ulrich Huber, <b>Protection Suisse des Animaux PSA</b> .....	32

## Introduction

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw, Service expérimentation animale et génie génétique, Protection Suisse des Animaux PSA, à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Le principe des 3R (replacement, reduction, refinement), c'est-à-dire remplacer les expérimentations animales, utiliser moins d'animaux d'expérience et améliorer les expérimentations animales, ne s'est pas imposé jusqu'à présent alors que le législateur en 1993 inscrivait dans la loi sur la protection des animaux le soutien et la promotion de méthodes de recherche alternative, en vue de remplacer les expérimentations animales. En dépit de la preuve de leur potentiel économique et scientifique, les méthodes de substitution ne sont quasiment pas utilisées en Suisse. En effet, dans notre pays, plus de 600'000 animaux ont été utilisés en 2014, dont près de la moitié (299'403) par les hautes écoles dans la recherche fondamentale.

La recherche impliquant l'expérimentation animale coûte aux contribuables chaque année plus de 100 millions de francs face aux maigres 400'000 francs consacrés à la recherche et au développement 3R. En d'autres termes, 99,6 % des subventions atterrissent dans la recherche avec et sur des animaux et seulement 0,4 % dans des méthodes de substitution à travers la fondation 3R qui exerce son activité depuis presque 30 ans, et ce en dépit de leur qualité et de leur signification souvent bien plus élevées.

En réponse au postulat sur l'avenir de la Fondation Recherches 3R, le rapport du Conseil fédéral publié en juillet ne précise pas le nombre d'animaux épargnés grâce aux mesures 3R prises jusqu'à présent. Néanmoins, il met en lumière des options intéressantes en vue de renforcer les recherches, le développement et l'implémentation des méthodes 3R, à condition bien sûr de les doter de suffisamment de ressources.

Le 9<sup>e</sup> congrès sur l'expérimentation animale se concentrera sur la position adoptée par la science, la recherche, l'industrie et les autorités face aux futurs défis 3R, particulièrement le contrôle de l'efficacité des méthodes de substitution.

# **L'expérimentation animale, c'est du passé – voici des méthodes porteuses d'avenir!**

Dr Mardas Daneshian, CEO, CAAT-Europe, Université de Constance (Allemagne) à l'occasion du 9e congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?» du 3 mars 2016, Olten

L'histoire des sciences du vivant modernes est caractérisée par l'utilisation d'êtres vivants non humains dans la recherche et les tests. Les données qui en résultent sont considérées comme garantes du confort de l'être humain. Au cours des soixante dernières années, de nombreux efforts ont été déployés pour que la recherche fondamentale et les sciences de la sécurité en harmonie avec les acquis techniques et scientifiques soient neutres sur le plan des coûts et soient éthiques pour le consommateur. Les coûts éthiques jouent certes un rôle non négligeable pour le consommateur (humain), mais surtout pour les animaux instrumentalisés dans un ordre de grandeur de plusieurs millions. Le domaine scientifique ambitieux des «Méthodes de substitution à l'expérimentation animale» a pu s'appuyer sur ces démarches pour évoluer au point de sonner le départ d'une ère nouvelle dans les sciences du vivant. Elle est marquée par l'idée de validité (par exemple, la reproductibilité), par l'utilisation de bio-matériaux humains (cultures cellulaires en 3D, organoïdes, cellules souches pluripotentes dérivées (iPSC)), par l'utilisation de méthodes à haute teneur (high-content, par exemple Omics), par la combinaison d'approches assistées par ordinateur comme références croisées (read-across) et organes virtuels (virtual organs), et enfin par les technologies de miniaturisation (organ/human-on-a-chip). En fonction de l'augmentation rapide des aides financières nationales dans ce domaine (par exemple aux Etats-Unis, Royaume-Uni, Chine, Brésil), il apparaît clairement que le monde politique prend conscience de l'émergence de l'énorme potentiel commercial de ce secteur. Dès lors, les découvertes dans la sphère «Méthodes de substitution à l'expérimentation animale» ouvriront dans un délai raisonnable des possibilités solides et pertinentes pour l'être humain dans la recherche et les tests, ce qui en fin de compte signifie que les animaux ne seront plus utilisés dans les sciences du vivant.

## Recherche fondamentale, avec et sans modèle animal

Prof. Dr Rolf Zeller, Département de biomédecine, Université de Bâle, Vice-président de l'association Recherche pour la vie (Verein Forschung für Leben), Bâle à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Mon exposé a pour but de montrer comment la recherche fondamentale moderne et compétitive sur le plan international dans les sciences de la vie fonctionne aujourd'hui. A l'instar de la recherche appliquée et de la recherche clinique, la recherche fondamentale de bonne qualité se fonde sur des hypothèses de travail et des objectifs de recherche clairement définis; elle ne se distingue donc des deux premières que par son but principal qui est d'élargir les connaissances et mieux comprendre les processus biologiques fondamentaux. Il ne faut pas oublier non plus qu'une majeure partie des expériences animales nécessaires dans la recherche fondamentale ne représente aucune contrainte ou seulement une contrainte minimale pour les animaux (catégorie de contrainte 0 & 1). On ne recourt aux expériences animales que pour étudier des processus complexes (notamment, le développement embryonnaire et la formation des organes) qui du fait du manque de complexité ou d'autres carences du système expérimental ne peuvent pas être analysés sans modèles animaux. Ce qui intéresse le présent congrès est qu'une partie significative des recherches de presque tous les groupes actifs dans la recherche fondamentale biologique et médicale est pratiquée avec des systèmes cellulaires et autres (organoïdes, organes-sur-puce/*organs on a CHIP*, avec iPS et autres cellules souches, biopsies humaines, etc.) parallèlement aux expérimentations animales. Dans le cadre de la biologie systémique, des processus et interactions complexes sont analysés à l'aide de simulations informatiques pour obtenir de nouvelles connaissances. La bio-informatique connaît un essor rapide dans l'ensemble des sciences de la vie et permet de mener des tests de manière bien plus ciblée. Etant donné que ces méthodes et modèles sans animaux sont intégrés dans la stratégie de recherche, elles ne sont souvent pas déclarées par les chercheurs comme méthodes de substitution, mais considérées comme partie intégrante de la stratégie de recherche choisie. J'espère que ce bref exposé vous passionnera pour la méthodologie pratiquée dans les sciences du vivant modernes.

# La barrière placentaire: nouvelles technologies et découvertes pour des modèles humains significatifs

Dr sc. nat. Tina Buerki-Thurnherr, Empa, Laboratoire fédéral d'essai des matériaux et de recherche, Laboratory for Particles - Biology Interactions, St. Gall, à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Le placenta remplit une fonction d'approvisionnement permettant au fœtus de se développer de manière optimale et sans perturbation; c'est aussi une fonction de protection en filtrant les éléments pathogènes et nuisibles. L'étude du transport et de l'impact des médicaments, des substances toxiques présentes dans l'environnement ou encore des nanoparticules à travers la barrière placentaire est un pan important de la recherche; son objectif est d'empêcher d'éventuelles atteintes au fœtus (toxicologie de la reproduction) ou au contraire de favoriser le développement de nouvelles approches thérapeutiques pendant la grossesse (par exemple, nanomédecine).

En raison du caractère unique du placenta humain et des grandes différences dans sa structure anatomique et son fonctionnement par rapport à celui des rats et des souris, il est indispensable de travailler sur des modèles de placenta humain pour obtenir des résultats probants. Néanmoins, de nombreuses études sont réalisées avec des rongeurs en gestation vu les difficultés techniques pour obtenir des modèles humains (perfusion *ex vivo* de placenta) ou sont fortement simplifiées (cultures cellulaires 2D, systèmes de transfert statiques). Les progrès techniques et scientifiques considérables réalisés dans la culture cellulaire *in vitro* ont ouvert la porte au développement de nouveaux modèles de placenta humain qui, grâce à leur représentation plus précise de l'environnement dynamique et/ou de la structure complexe des tissus, pourraient contribuer à fortement réduire le nombre d'expérimentations animales.

Cet exposé a pour but de présenter une vue d'ensemble des approches envisagées pour améliorer le développement de nouveaux modèles humains *in vitro* à l'exemple du placenta. Il s'agit concrètement de l'établissement d'un modèle de transfert perfusé et d'un micro-tissu placentaire tridimensionnel. La comparaison entre ces nouveaux modèles *in vitro* d'une part et le système de perfusion *ex vivo* et les cultures cellulaires simples 2D d'autre part, mettra en évidence quelles approches (culture 3D, coculture, flux dynamique) permettent d'améliorer nettement la pertinence des résultats. De premiers exemples d'application avec des nanoparticules toxiques montrent que la structure de ces micro-tissus placentaires très semblable au placenta, les rend plus résistants que les cultures cellulaires 2D.

# Organes-sur-puce: une alternative aux expériences animales?

Prof. Dr Olivier Guenat, Head of Organs-on-Chip Technologies, ARTORG Center for Biomedical Engineering Research, Universität Bern, Bern à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

## Slide 1: Titre

Bonjour mesdames et messieurs, c'est un grand plaisir de pouvoir vous partager les résultats de nos recherches sur les «organes-sur-puce». Merci aux organisatrices de cette journée, Dr Fitzi-Rathgen et Mme Landis, pour leur invitation!

Deux mots sur le centre ARTORG de l'Université de Berne: ARTORG signifie «ARTificial ORGans» en anglais. Le centre a été créé il y a quelques années dans le but de promouvoir la collaboration entre ingénieurs et cliniciens pour développer des solutions à des problèmes cliniques. Le groupe Organs-on-Chip Technologies collabore étroitement avec les cliniques de Pneumologie et de Chirurgie Thoracique de l'Hôpital de l'Île et a pour objectif de développer des modèles in-vitro du poumon.

## Slide 2: Déclaration d'intérêt et plan de la présentation

Avant de commencer ma présentation, dans un souci de transparence, je vous informe que je suis un des fondateurs de la start-up AlveoliX, qui a été créée en juillet l'an dernier et qui a pour but de commercialiser des «organes-sur-puce».

Je vais débiter ma présentation par mentionner la crise que traverse l'industrie pharmaceutique, puis vais définir ce que sont les «organes-sur-puce» qu'on appelle également «organs-on-chip». Deux exemples d'«organes-sur-puce» seront ensuite donnés: un poumon-sur-puce et un modèle de microvasculature pulmonaire-sur-puce. Finalement, nous verrons qu'elles sont les espoirs, les limitations et la vision de ce type de modèles.

## Slide 3: La crise de l'industrie pharmaceutique

Les entreprises pharmaceutiques traversent une crise importante liée à l'explosion des coûts relatifs au développement de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, on estime que plus de deux milliards de dollars sont nécessaires pour développer un médicament. Malgré cela, le nombre de nouveaux médicaments approuvés chaque année par la FDA (Food and Drug Administration, USA) reste à un niveau constant, soit une vingtaine de nouveaux médicaments par année.

## Slide 4: Développement de nouveaux médicaments

Pour comprendre la raison de ces coûts exorbitants, il faut savoir que le développement d'un médicament est un processus très long qui prend entre 10 et 15 ans. Ce processus est divisé en plusieurs phases, en particulier les phases préclinique et clinique. En phase préclinique, un grand nombre de molécules sont testées en parallèle in-vitro et in-vivo, sur des modèles animaux. A la fin de cette première phase, seul un petit nombre de molécules sélectionnées entrent en phase clinique, où elles sont testées sur l'homme pour la première fois. Malheureusement, le taux de succès de cette phase est très faible, environ 11%. Cela signifie qu'en moyenne 9 molécules sur 10 vont échouer lors de la phase clinique et que les investissements ont été vains. Une des causes principales de ce faible taux de succès est liée aux modèles (in-vitro et in-vivo) utilisés en phase préclinique qui ne sont pas suffisamment précis et ne permettent pas de prévoir l'efficacité et la toxicité de ces molécules pour l'homme. Un exemple récent en France lors duquel une personne est décédée et plusieurs



personnes gravement blessées en phase clinique 1, est malheureusement venu nous le rappeler!

### **Slide 5: Modèles précliniques**

Les modèles in-vitro les plus utilisés en phase préclinique, sont des modèles basés sur une très vieille technologie, inventée par le Dr Julius Petri en 1887, la plaque Petri. Dans ces plaques, les cellules sont cultivées sur une surface rigide en deux dimensions et sont recouvertes d'une «soupe» de solution physiologique. Cet environnement très simple ne correspond pas du tout à celui que les cellules rencontrent in-vivo: un environnement dynamique, en trois dimensions, qui influence grandement les cellules et leur comportement.

D'un autre côté, les expériences in-vivo souvent sur des souris ou des rats représente la complexité d'un organisme, mais ne sont pas forcément prédictifs pour l'homme, à cause de différences entre espèces, de l'utilisation d'animaux jeunes, alors que chez l'homme ce sont principalement les personnes âgées qui sont malades. Les considérations éthiques importantes s'ajoutent bien sûr à ces considérations scientifiques.

Une voie intermédiaire, dont j'aimerais vous parler aujourd'hui, est appelée «organes-sur-puce». Ce sont des modèles in-vitro avancés qui reproduisent l'environnement cellulaire de manière beaucoup plus précise que les plaques Petri.

### **Slide 6: Organes-sur-puce**

Mais que sont ces «organes-sur-puce»? La terminologie «puce» vient de la microélectronique. Les technologies utilisées pour créer les «organes-sur-puce» sont basées sur les technologies mises au point en microélectronique pour produire les «puces» qui sont dans chacun de nos smartphones et ordinateurs.

Ces technologies permettent de créer facilement des microstructures extrêmement précises, par exemple des microcanaux, qui ont des dimensions de la même taille que les cellules. Dans ces microstructures il n'y a généralement pas de composants microélectroniques, mais on peut facilement y cultiver des cellules. Cela nous permet par exemple de simuler le flux du sang sur une couche de cellules ou d'autres éléments de l'environnement cellulaire. Ces technologies permettent également de définir de manière très précise à quel endroit un certain type de cellules sera cultivé.

### **Slide 7: Structure poumon**

A l'université de Berne en collaboration avec les cliniques de Pneumologie et de Chirurgie Thoracique de l'Hôpital de l'Île, nous avons développé plusieurs modèles in-vitro du poumon qui ont pour but de reproduire certaines maladies du poumon, comme la fibrose pulmonaire ou le cancer du poumon.

La structure en arborescence du poumon se termine par les sacs alvéolaires, là où l'échange gazeux se produit. L'oxygène entre dans le sang et le CO<sub>2</sub> en ressort. Ces structures alvéolaires sont très fragiles et ressemble à une éponge. En y regardant de plus près, on constate que la barrière alvéolaire est extrêmement fine, 1 ou 2 micromètres seulement. On y trouve des cellules épithéliales en contact avec l'air et des cellules endothéliales en contact avec le sang. Si on étendait la surface de tous les 300 millions d'alvéoles pulmonaires, on obtiendrait une surface aussi grande qu'un court de tennis.

### **Slide 8: Environnement dynamique: la respiration**

Cet environnement est dynamique. Sur ces photos, on observe clairement que les alvéoles pulmonaires changent de forme entre expiration et inspiration. Chaque fois que nous respirons les cellules alvéolaires sont étirées dû aux contraintes mécaniques induites par la respi-

ration. Lors d'une respiration normale, ces élongations correspondent à environ 5 à 12%. Ces contraintes peuvent atteindre plus de 20% lorsque les patients sont ventilés, ce qui peut provoquer des lésions de l'épithélium pulmonaire.

### **Slide 9: Barrière alvéolaire in-vitro**

C'est avec ces paramètres en tête que nous avons développé un poumon sur chip. Sur cette membrane très fine, on aperçoit des cellules épithéliales en contact avec l'air et d'autres endothéliales en contact avec le sang. La fine barrière alvéolaire a été reproduite en utilisant une membrane polymérique, flexible et poreuse, de seulement 3 micromètres d'épaisseur. Des cellules humaines du poumon peuvent être cultivées sur cette membrane pour recréer la barrière alvéolaire. Sur cette photo vous pouvez voir une de ces membranes avec des pores de 8 micromètres de diamètre, qui permettront aux cellules cultivées des deux côtés de la membrane de communiquer.

### **Slide 10: Respiration in-vitro: bioinspirée!**

Pour reproduire les mouvements cycliques respiratoires, nous avons été inspirés par la nature. In-vivo, le diaphragme est le principal muscle responsable de la respiration. Lorsqu'il se contracte, la cage thoracique se gonfle, et lorsqu'il se relâche, la cage thoracique diminue de volume. In-vitro, une membrane flexible est étirée de manière cyclique dans le fond d'une petite cavité par une pompe externe qui y crée un vide. Les mouvements de ce micro-diaphragme sont reproduits sur la barrière alvéolaire et les cellules qui y sont cultivés sont elles aussi étirées en trois dimensions comme dans les poumons.

### **Slide 11: Poumon-sur-chip ou plutôt alvéole-sur-chip**

Sur ce diapositive, un poumon-sur-chip est illustré avec trois membranes alvéolaires. Trois compartiments sont remplis de solutions colorées pour permettre une meilleure visualisation. Chacune de ces alvéoles est équipée d'une membrane flexible, poreuse, sur lesquelles des cellules de poumon seront cultivées. Des micropores sont produites par les technologies mentionnées plus haut. Elles ont des dimensions régulières de 3 ou de 8 micromètres. Dans cette vidéo, on peut observer les mouvements cycliques des membranes alvéolaires, en particulier si on regarde la réflexion de la lumière sur les membranes.

### **Slide 12: Le poumon-sur-chip qui respire**

Sur ce diapositive, une barrière alvéolaire est illustrée avec une prise de vue confocale, représentant des cellules épithéliales et de l'autre côté de la membrane des cellules endothéliales. La membrane fine (en noir) est prise en sandwich entre les deux couches de cellules. La vidéo montre des cellules épithéliales de poumon qui «respirent», et sont soumises à une contrainte mécanique cyclique.

### **Slide 13: Perméabilité**

Ce poumon-sur-puce nous permet alors d'étudier les effets du stress mécanique sur cette barrière alvéolaire. Nous l'avons testé en exposant la barrière à deux molécules de grandeurs différentes, l'une très petite, l'autre plus grande, une fois en mode statique, une fois en mode dynamique. Sachant que nous respirons un grand nombre de particules chaque jour, il est important de savoir si celles-ci ont un impact sur les poumons ou sur d'autres organes, si elles traversent la barrière alvéolaire.

Le transport de la grande molécule au travers de la barrière n'a pas été affecté significativement par le stress mécanique. Cela signifie que la couche de cellules épithéliales est restée intacte, et donc que la couche ne s'est pas déchirée. Par contre, le transport de la petite molécule au travers de la membrane s'est révélé être significativement plus important lors de la présence du stress mécanique. Ces résultats sont semblables à des expériences réalisées

sur des volontaires au repos ou pendant une activité physique. Ceux-ci absorbaient davantage de petites particules que les autres.

Plusieurs projets de recherche sont actuellement à l'étude avec ce chip, en particulier un projet d'inflammation aigue du poumon suite à une infection, un projet financé par la fondation 3R. Un second projet permettant de reproduire un modèle de fibrose pulmonaire est également à l'étude, financée par la CTI. La contrainte mécanique semble en effet avoir un effet important sur l'évolution de cette maladie. Les lésions fibrotiques observées en clinique sont en effet principalement localisées en périphérie du poumon, là où le stress mécanique est le plus important. C'est le but de notre étude de montrer cette relation.

#### **Slide 14: Microvasculature du poumon**

Un second modèle dont j'aimerais vous parler est un modèle de la microvasculature du poumon. Cette photo d'un moule de la microvasculature du poumon permet d'identifier la structure de la vascularisation autour des alvéoles pulmonaires. C'est exactement cet aspect que nous avons voulu reproduire in-vitro. Pour ce modèle, nous avons recréé une petite chambre de 2 mm de diamètre, microstructurée en utilisant des technologies issues de la microélectronique. De petits piliers de 200um de côté créent une sorte de barrière qui arrête une solution visqueuse par les forces de tension de surface. D'autres canaux remplis de solution physiologique approvisionnent les cellules dans cet hydrogel en nutriments et en oxygène.

#### **Slide 15: Video: Cells self-assemble!**

Dans cet environnement, les cellules contenues dans le gel s'auto-assemblent en seulement quelques dizaines d'heures. Cette vidéo montre l'évolution de ce processus pendant 72h pour obtenir au final des microvaisseaux composés de cellules endothéliales et de péricytes. Sur cette seconde vidéo on observe que ces micro-vaisseaux sont perfusables, un aspect qu'on ne pouvait jusqu'à présent pas reproduire in-vitro.

#### **Slide 16: Formation de microvaisseaux**

En y regardant de plus près, on observe sur cette vue confocale que les cellules endothéliales forment une couche compacte sans faille. Sur ces autres photos on observe que la présence de péricytes, ces cellules qui stabilisent les microvaisseaux, est primordiale pour maintenir les vaisseaux imperméables.

#### **Slide 17: Vasoconstriction**

Plus important encore, la fonction de ces microvaisseaux peut maintenant être testée en injectant un médicament vasoconstricteur, comme la phényléphrine. On observe clairement que les microvaisseaux se contractent de manière significative en l'espace de quelques minutes! On remarque également que les canaux qui sont uniquement formés de cellules endothéliales sans péricytes ne répondent pas à ce médicament. Voilà un modèle qui pourrait être utilisé pour tester la capacité de vasoconstriction d'un médicament et pourrait remplacer des tests animaux pour cette question précise.

#### **Slide 18: Conclusion & Vision**

D'une manière générale, le domaine des organes-sur-puce ouvre une nouvelle dimension dans le développement de nouveaux modèles in-vitro qui permettent de reproduire l'environnement in-vivo de manière inégalée à ce jour. Les possibilités sont donc immenses, en particulier si on pense au progrès qui sont effectués au niveau des cellules souches pluri-potentes qui seront cultivées sur ce genre de dispositifs.

Qu'en est-il au niveau du potentiel de remplacement du nombre de tests in-vivo sur les animaux? D'une manière générale, chaque nouvelle méthode in-vitro permet de diminuer le

nombre de tests animaux! La vision est de continuer cet effort et de développer des «humain-sur-puce» afin d'obtenir des réponses systémiques.

Il faut cependant également être conscient de la magnifique complexité du corps humain, qui restera difficile voire impossible à modéliser in-vitro. L'avenir est je pense dans le développement de modèles in-vitro qui permettront de répondre à des questions spécifiques et qui permettront de diminuer de manière significative le nombre d'expériences sur des animaux.

**Slide 19: Merci**

Pour terminer cette présentation, je tiens à remercier toute mon équipe qui fait un travail fantastique. Merci aux cliniciens de la Pneumologie et la Chirurgie Thoracique de l'Hôpital de l'Île ainsi qu'aux nombreux sponsors qui ont et nous soutienne dans notre recherche. Finalement merci pour votre attention.

# Réorientation de la recherche 3R en Suisse selon l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV)

Dr méd. vét. Kaspar Jörger, Responsable Protection des animaux, Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV), Berne à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

L'expérimentation animale consiste à utiliser des animaux vivants dans le but de vérifier une hypothèse scientifique, d'obtenir des informations, de prélever ou tester une substance et de vérifier les effets d'une mesure déterminée sur l'animal. L'utilisation d'animaux dans la recherche expérimentale sur le comportement, pour l'enseignement et la formation est également considérée comme expérimentation animale.

Au début des années 1980, 2 millions d'animaux par an étaient utilisés en Suisse pour des expériences; ce chiffre a diminué pour atteindre, en 2000, le chiffre de 600 000 animaux par an et s'y stabiliser.

Il n'en reste pas moins que des progrès substantiels ont été réalisés au cours des dernières années dans l'esprit des principes 3R. En effet, pendant cette période, par autorisation octroyée le nombre d'animaux utilisés a baissé d'un tiers ce qui donne à penser que les exigences vis-à-vis de l'amélioration des expérimentations animales ont été appliquées. Cette évolution s'est confirmée également en 2014. S'il est vrai que le nombre d'animaux utilisés a augmenté de 3 % en 2014 par rapport à 2013, le nombre de nouvelles autorisations délivrées affiche lui une baisse de 13% par rapport à 2013.

En 2014 également, la plupart des animaux utilisés étaient des rongeurs (78,8 %). Les autres espèces utilisées étaient des oiseaux, des animaux de compagnie et de rente, des lapins, des amphibiens, des primates et d'autres mammifères. L'augmentation notable de la volaille dans les expériences est frappante; elle est due à une étude sur le comportement des poules pondeuses en relation avec le type de détention et l'alimentation. Par ailleurs, en 2014, le double de poissons a été utilisé par rapport à 2013 (39 876 par rapport à 18 435) pour étudier l'impact climatique et l'impact de la qualité de l'eau sur la santé et le développement de la truite.

Les contraintes subies par les animaux de laboratoire sont classées selon quatre degrés de gravité de 0 à 3. Les expériences de degré 0 sont celles qui ne causent pas de contraintes à l'animal, par exemple des expériences dans les domaines de l'affouragement ou de la détention. Inversement, les expériences de degré 3 provoquent de très fortes contraintes. En 2014, 77,4 % des animaux ont subi une contrainte de degré de gravité 0 ou 1, 20,6 % des animaux, une contrainte de degré 2 et 2 % des animaux, une contrainte de degré de gravité 3.

Près de la moitié des animaux de laboratoire ont été utilisés en 2014 pour la recherche fondamentale dans les hautes écoles et les hôpitaux, en progression par rapport à 2013 (+ 1,8 %). L'industrie suisse a, quant à elle, utilisé moins d'animaux par rapport à 2013 (- 3 %). Le nombre de souris génétiquement modifiées utilisées a augmenté de 5,7 %. Aucun animal de laboratoire n'a été utilisé pour tester des cosmétiques ou des produits du tabac.

Personne n'aime réaliser des expériences représentant une contrainte pour les animaux, mais malheureusement, en ce qui concerne l'autorisation des médicaments et l'évaluation des risques chimiques, l'expérimentation animale est pour l'instant souvent indispensable à

l'appréciation des risques pour la santé humaine et animale. Il en va de même dans la recherche fondamentale pour la validité du concept (*proof of concept*) dans l'organisme vivant complet. Les chercheurs doivent toutefois procéder à ces expérimentations animales indispensables avec autant de ménagement que possible.

Traiter les animaux avec respect, compétence et responsabilité lors de l'expérience n'est pas seulement une obligation morale et juridique, mais aussi une condition nécessaire d'une recherche solide avec expérimentation animale. Puisque les expériences sur animaux représentent une lourde charge, notamment sur le plan financier, il est impératif de n'y recourir que si elles sont indispensables au gain de connaissances escompté.

L'OSAV place sur le même plan les trois principes 3R *replace, reduce, refine*. Tout doit être entrepris en vue de remplacer les expérimentations animales, développer des possibilités de substitution et réduire le nombre des animaux utilisés.

Quant au développement de méthodes de substitution à l'expérimentation animale (par exemple anticorps recombinants au lieu des anticorps monoclonaux produits dans la souris), ou de méthodes alternatives comme la modélisation informatique ou des cultures in vitro de cellules tissulaires humaines, il représente un défi exigeant des compétences Professionnelles de haut niveau et des ressources considérables pendant une période assez longue. En outre, d'autres expérimentations animales pour développer et valider les méthodes substitutives ou alternatives resteront incontournables. Il faudra donc des années jusqu'à ce que leur implémentation se traduise par la réduction du nombre d'animaux de laboratoire.

Outre le développement de méthodes de substitution, on peut réduire le nombre d'animaux en utilisant des techniques modernes comme les procédés d'imagerie médicale qui produisent davantage d'informations de qualité comparable sans utiliser autant d'animaux. Une bonne planification des expériences permet elle aussi une réduction, en passant notamment par des méthodes statistiques pour définir le nombre des animaux optimal pour la pertinence scientifique.

Tant que des expériences impliqueront des animaux, il est absolument urgent dans l'optique de la protection animale d'épuiser toutes les possibilités permettant de ménager autant que possible ces animaux (refinement).

Des mesures de réduction des contraintes et des améliorations techniques ont donc un effet positif direct sur le bien-être de chaque animal de laboratoire, telles que des traitements efficaces de la douleur, l'élevage standardisé et centralisé des animaux, l'optimisation des conditions de détention avant, pendant et après les expériences ainsi que la formation des chercheurs et des personnes chargées de s'occuper quotidiennement des animaux (animaliers de laboratoire) ainsi que la manipulation des animaux pendant les expériences proprement dites.

Dans son rapport en réponse au postulat 12.3660 *Avenir de la Fondation Recherches 3R et méthodes de substitution à l'expérimentation animale*, le Conseil fédéral propose pour renforcer la compétence 3R en Suisse notamment le développement de la formation de base, qualifiante et continue pour chercheurs dans le domaine des 3R.

De plus, il suggère la création d'un centre national de compétences 3R, mesure essentielle pour renforcer la compétence 3R en Suisse.

L'OSAV a mis en route les mesures nécessaires à l'application de ces propositions; c'est ainsi que de hauts responsables de toutes les hautes écoles et de l'industrie ont manifesté leur intérêt pour intégrer la thématique 3R au niveau bachelor dans le cursus des étudiants de toutes les filières des sciences naturelles et médicales et pour appliquer les mesures idoines.

De même, des pas décisifs ont été accomplis en vue de la création d'un centre national de compétences 3R; des représentants de diverses universités et hautes écoles spécialisées de toutes les régions du pays ont manifesté leur intérêt et leur soutien à l'OSAV pour cette démarche.

Un groupe de travail planche sur la définition du champ d'activités du futur centre national de compétences 3R et d'un cahier des charges ainsi que sur la structure organisationnelle (réseau).

L'application rigoureuse des principes 3R *replace, reduce, refine* permet de satisfaire à l'exigence de réduire l'expérimentation animale au strict minimum et de limiter au possible les contraintes infligées aux animaux. Mais il y a encore beaucoup de pain sur la planche afin d'arriver à réduire davantage le nombre d'expérimentations animales et le nombre d'animaux utilisés. Un grand potentiel de développement existe dans la réduction de la contrainte chez les animaux d'expérience. La recherche dans ce sens doit être lancée.

La réorientation de la recherche 3R en Suisse peut aboutir à condition que l'on crée et finance un centre national de compétences 3R chargé des tâches suivantes:

- Promouvoir une véritable culture des 3R dans toutes les institutions de recherche et les animaleries de laboratoire
- Développer des mesures
  - réduisant ou au moins stabilisant de façon mesurable le nombre des expériences et des animaux utilisés
  - réduisant au minimum les contraintes imposées aux animaux au cours des expériences
- Développer et piloter un réseau national 3R (leadership) et s'intégrer dans la communauté internationale 3R

# Fondation Recherches 3R, où va la recherche 3R?

Dr sc. nat. Peter Bossard, Vice-président, Fondation Forschung 3R à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Avant d'entrer dans le vif du sujet, je souhaiterais formuler quelques remarques liminaires:

Mes propos ne sont pas une prise de position officielle et ne reflètent pas la position du Conseil de fondation de la Fondation Recherches 3R. Lorsque c'est le cas, je le mentionnerai explicitement. Mon exposé se veut l'interprétation personnelle et rigoureuse menée sur la base de mon expérience et de mes activités en qualité de membre fondateur de la fondation dans le but de fournir des informations de première main aux participants de ce congrès. Informé du contenu de ma présentation, le président de la Fondation Recherches 3R vous prie d'excuser son absence due à la session du Conseil des Etats.

La partie écrite est subdivisée en deux volets: corps du texte et annexe. Cette dernière contient mon analyse personnelle de la thématique «Expérimentation animale, méthodes de substitution et recherches 3R» tandis que le corps du texte présente la fondation et les questions d'actualité qui la concernent, son avenir et la proposition du centre national de compétences 3R.

Je me permettrai de tenir à certains égards des propos critiques, étant donné qu'en fin de compte l'avenir des activités 3R dans notre pays dépend de la volonté des autorités et de l'industrie de renforcer son engagement financier. A l'instar d'autres domaines, nous sommes entre les mains du pouvoir ou plutôt d'une impuissance de fait!

---

## «Fondation Recherches 3R. Quo vadis?»

Tel était le titre de l'interpellation déposée en juin 2010 par Mme Maya Graf, conseillère nationale, à laquelle le Conseil fédéral a répondu en août de la même année. Voir le site web: [http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch\\_id=20103576](http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch_id=20103576)

En sa qualité de présidente de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture CN, Mme Maya Graf a le 17 août 2012 enfoncé le clou en déposant un postulat portant le titre «Avenir de la Fondation Recherches 3R et méthodes de substitution à l'expérimentation animale». Le Conseil fédéral était chargé de montrer dans un rapport comment promouvoir la recherche de méthodes de substitution à l'expérimentation animale et renforcer leur utilisation dans le domaine de la recherche. **Ce rapport devait en particulier indiquer comment la Fondation Recherches 3R pourrait, à l'avenir, s'acquitter de ses tâches de manière plus efficace, et présenter les mesures nécessaires pour ce faire.** Voir le site web: [http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch\\_id=20123660](http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch_id=20123660)

## Portrait et attestation de prestations de la Fondation Recherches 3R

<http://www.forschung3r.ch/>

De même que le Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS), la Fondation Recherches 3R n'est pas une organisation publique, mais de droit privé et ce en dépit de son financement composé également de deniers publics. La fondation est une œuvre commune du groupe parlementaire pour les questions relatives à l'expérimentation animale, d'interpharma et de la fondation Animalfree Research. Le Conseil de fondation se compose de personnalités du monde politique, d'interpharma, de la protection des animaux, des collaborateurs de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) et



des scientifiques. Le Comité d'experts se compose de Professeurs à l'université et de spécialistes exerçant une activité scientifique dans les sciences du vivant.

Un organe de direction aussi hétérogène avec une base aussi large, c'est-à-dire qui réunit tout l'éventail des groupes d'intérêts avait privilégié dès le début les dimensions pragmatiques des 3R aux dépens de l'aspect purement idéologique. Nous assistons depuis trois décennies à une guerre des tranchées menée sur fond émotionnel entre les tenants de l'expérimentation animale et ceux qui se qualifient d'anti-vivisectionnistes. Dans cette situation, où s'affrontent des idéologies et des intérêts les plus divergents, il s'agissait avant tout de garder la tête froide et de rendre la recherche 3R en Suisse acceptable par les académies et la communauté scientifique.

La Fondation Recherches 3R a pour but de promouvoir la recherche dans le domaine des méthodes de substitution à l'expérimentation en finançant des projets de recherche, ce qui lui a permis depuis 1987 de soutenir plus de 140 projets grâce à un budget de 18 millions de francs suisses. Les fonds affectés au financement de la recherche proviennent pour moitié de la Confédération et pour moitié d'interpharma. A première vue, ces chiffres paraissent considérables, mais ils ne résistent pas à un examen plus approfondi. En effet, le Fonds national suisse de la recherche scientifique a soutenu en 2013 pour un montant de 118 millions des projets de recherche menés sans préjugés de résultats, impliquant des expériences sur des animaux. Par comparaison, depuis plus de 25 ans, la Confédération ne soutient la recherche sur les alternatives qu'à hauteur de 400 000 francs par an. Voir à ce propos l'interpellation parlementaire de Mme Isabelle Chevalley, conseillère nationale: [http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch\\_id=20143683](http://www.parlament.ch/f/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch_id=20143683)

Directeur pendant de longues années de l'ancien OVF, l'OSAV d'aujourd'hui, le Dr Hans Wyss avait depuis longtemps analysé la situation de la recherche 3R en regrettant que la Fondation Recherches 3R reçoive trop peu pour vivre et trop pour mourir!

Les expérimentations animales peuvent être remplacées (*replace*), réduites (*reduce*) ou encore améliorées (*refine*), c'est ce que signifient les 3R dans le nom de notre fondation. Elle s'appelle explicitement «3R» et non «1R» ou «2R». Le concept des 3R englobe les principes directeurs dans le contexte de l'expérimentation animale: existe-t-il une méthode sans animaux pour répondre à une question donnée, dans ce cas il faut procéder sans expérimentation animale. Si l'expérimentation animale est indispensable dans le sens de la législation sur la protection animale, il faut limiter autant que possible le nombre d'animaux. Le troisième commandement exige que les animaux subissent le moins de contrainte possible pendant l'expérience. La Fondation Recherches 3R soutient les projets de recherche qui ont un objectif dans l'esprit d'un principe 3R, à savoir améliorer la pratique actuelle d'expérimentation animale.

Si l'on classe les projets soutenus par la Fondation Recherches 3R en trois catégories *reduce*, *refine* et *replace*, les 142 projets de recherche se répartissent comme suit:

Dans la catégorie *reduce*/réduire 105 projets ont été financés, ce qui représente 74 % des projets; dans la catégorie *replace*/remplacer cela représentait 50 % et dans la catégorie *refine*/améliorer, cela correspondait à 2 6%. Comme ces chiffres l'illustrent clairement, certains projets étaient attribués à plus d'une catégorie.

Les finances ne sont pas le seul facteur important, un bon encadrement du projet est crucial, du reste cela commence déjà lors de la sélection et la planification des projets pour accompagner ensuite de nouvelles méthodes développées avec succès jusqu'au moment où elles

sont prêtes à être appliquées. Voilà pourquoi notre fondation dispose d'un comité de 12 experts de haut niveau, en réseau avec la communauté scientifique, comité placé sous la direction scientifique du Prof. Ernst Hunziker.

Les sciences de la vie recouvrent un terrain très hétérogène de disciplines scientifiques, allant de la physique à la médecine en passant par la chimie, la biochimie et la biologie. La recherche pertinente pour les 3R est donc tout aussi spécifique. En raison du degré élevé de complexité, les méthodes scientifiques se distinguent si fortement entre les différents domaines que les projets ne peuvent bénéficier que d'un soutien spécialisé. L'évaluation des projets est effectuée par les experts dudit domaine spécialisé et chaque expert dans notre comité est en réseau avec d'autres spécialistes externes.

### **Proximité entre la Fondation Recherches 3R et les chercheurs**

Je souhaiterais m'arrêter quelques instants sur la déclaration suivante figurant au chapitre 5 dans le rapport du Conseil fédéral:

*«Vu notamment son but et son Prof.il d'activités actuels, la FR3R n'est peu ou pas adaptée à l'accomplissement de la tâche du centre de compétence 3R proposé. Il lui manque notamment la proximité des chercheurs, qui est pourtant indispensable à cette fin.»*

Je n'entrerai pas dans le débat sur la question de savoir si la Fondation Recherches 3R se prête ou non à diriger un centre national de compétences. En revanche, le prétendu manque de proximité de notre fondation avec les chercheurs appelle quelques observations. D'après le rapport annuel 2014 sur les 15 membres du comité d'experts, 11 sont impliqués activement dans la recherche auprès d'instituts universitaires. Les quatre autres viennent de l'OSAC, d'organisations de la protection animale et de l'industrie pharmaceutique. 9 experts sont Professeurs à l'université. Au cours des dix dernières années, le comité d'experts a évalué plus de 300 demandes d'autorisation de recherche, provenant principalement d'instituts des universités suisses, sous l'angle de leur caractère scientifique, de leur faisabilité et de la pertinence 3R. Derrière chacune de ces demandes, il y a un groupe de chercheurs qui a développé des idées, des programmes et des plans de recherches sur la manière de remplacer, réduire et améliorer les expérimentations animales. Notre comité d'experts a mis sur la table des problèmes méthodologiques et conceptuels avec de nombreux chefs de projets pour les conseiller sur la manière d'être encore plus en accord avec les principes des 3R. Les projets soutenus par la fondation bénéficient d'un encadrement scientifique pendant leur réalisation. Notre responsable scientifique se rend sur place pour être en dialogue avec les chefs de projet dans les instituts de recherche. Dans les rapports intermédiaires annuels, les chercheurs rendent des comptes sur les progrès de leurs projets. Il y a même eu des projets arrêtés. Peut-on être encore plus proche des chercheurs 3R que ce que nous faisons depuis des années?

### **Avenir de la recherche 3R sous l'égide d'un centre national de compétences 3R**

Comme j'ai eu l'occasion de l'exposer il y a un an au cours d'un atelier de l'OSAV, -- *et il s'agit de mon avis personnel que je partage du reste avec d'autres scientifiques* – je me permets de douter qu'un centre national de compétences 3R ait la capacité de promouvoir mieux et de manière plus ciblée la recherche 3R comme on peut le lire au chapitre 4 du rapport du Conseil fédéral:

1. Il est impossible de planifier la recherche 3R. Produit dérivé de la recherche de nouvelles connaissances, des idées concrètes pour ce type de projets naissent souvent dans les cer-

veaux de groupes spécialisés de chercheurs dans ce domaine si hétérogène des sciences du vivant.

2. La créativité des scientifiques ne doit pas être restreinte par le «dirigisme», c'est-à-dire par des programmes de recherches imposés par des institutions placées sur un plan hiérarchique plus élevé. Or dans l'activité scientifique, l'approche bottom-up prend le pas sur l'approche top-down.

3. Un centre national de compétences 3R ne pourra jamais couvrir tout le vaste éventail ni l'hétérogénéité des activités scientifiques dans les sciences du vivant. Il est difficile de fixer des priorités dans la recherche 3R et de plus, cela pourrait bloquer certains projets peut-être décisifs. En effet, qui peut prévoir et planifier d'éventuelles percées méthodologiques dans la recherche? Voilà donc un autre argument qui plaide pour l'approche bottom-up dans la recherche.

4. Les institutions indépendantes d'encouragement de la recherche qui ne sont pas impliquées dans des projets de recherche seraient les mieux à même pour faire avancer efficacement l'approche bottom-up dans la recherche 3R. Un centre national de compétences 3R risquerait en effet d'être tenté de privilégier ses propres démarches et de désavantager les autres types d'approches. Parmi les institutions indépendantes, je citerai le Fonds national suisse, la Fondation européenne de la science (European Science Foundation) ou encore la US National Science Foundation.

En Suisse, le Fonds national serait l'institution idéale, mais il ne soutient pas les projets de recherches axés sur la méthodologie et se concentre sur des projets de recherche axés sur le gain de connaissances. Il campe sur cette position même après une discussion sur les principes 3R menée le 2 novembre 2012.

Par ailleurs, il existe une différence radicale entre l'encouragement à la recherche du Fonds national suisse et celui de la Fondation Recherches 3R: le FNS exige 4 à 5 ans au moins d'expérience dans la recherche, plusieurs travaux originaux comme premier auteur publiés dans des publications scientifiques internationales à fort impact ainsi que la participation comme auteur à un travail de vue d'ensemble pour avoir une chance sérieuse d'aboutir.

La fondation n'impose pas de telles contraintes pour accepter une demande: chacun a sa chance à condition d'avoir une bonne idée et un CV duquel il ressort qu'il est capable de publier. Ni le facteur d'impact ni l'âge ne jouent un rôle! Par conséquent, de jeunes doctorants ou post-docs, des chercheurs de l'industrie, de l'économie privée et des start-ups sont susceptibles d'être acceptés.

Voilà pourquoi la Fondation Recherches 3R reste le seul point d'entrée pour de jeunes scientifiques qui ont besoin d'un soutien financier pour des projets 3R axés sur la méthodologie.

### **Tâches envisageables pour un centre national de compétences 3R**

Je suis d'accord avec le rapport du Conseil fédéral en ce qui concerne le rôle important qu'un centre national de compétences 3R est appelé à jouer pour l'application durable de résultats de la recherche, ce qui est pour l'instant lacunaire en Suisse. Ce centre pourrait par exemple contribuer de façon décisive à accélérer la percée de méthodes et d'approches avec potentiel 3R-Potential, qui ont déjà été publiées dans un journal:

- Dans le développement et en particulier pour la validation des méthodes alternatives,
- Dans leur implémentation et acceptation dans la pratique, que ce soit dans la recherche universitaire, dans le développement de nouveaux médicaments et produits chimiques

ou encore dans les procédures de contrôle d'analyse de la toxicité ou de la comptabilité de ces produits avec l'environnement.

- Cela implique également l'exploitation d'une plate-forme et d'un réseau pour l'échange et la diffusion d'information spécifique aux 3R au sein de la communauté scientifique, des hautes écoles, de l'industrie, des autorités chargées des autorisations et de la surveillance.

### **Le centre national de compétences 3R et l'avenir de la Fondation Recherches 3R**

Le 8 octobre 2015, notre responsable scientifique, le Professeur Ernst Hunziker a pu présenter à la CSEC-N la position de la Fondation Recherches 3R.

En voici quelques éléments essentiels:

- ***La fondation soutient les mesures présentées dans le rapport du Conseil fédéral (section 4.2). Le centre national de compétences 3R envisagé pourrait permettre d'arriver à la taille critique et au niveau de notoriété nécessaires pour créer les conditions d'une implémentation à grande échelle.***
- ***Dans ce contexte, la Fondation Recherches 3R estime être l'institution compétente pour soutenir la recherche. Il faut lui mettre les ressources nécessaires à disposition, c'est-à-dire davantage que les CHF 750 000 actuels.***
- ***Dans le cadre de ce futur centre national de compétences 3R, la Fondation Recherches 3R pourrait présenter un double intérêt:***
  - a) il serait aisément concevable que l'encouragement à la recherche de méthodes de substitution à l'expérimentation animale y compris la recherche méthodologique 3R continue de passer par la Fondation Recherches 3R.***
  - b) il serait également concevable que la fondation soit sujet de droit pour d'autres tâches dans le cadre d'un centre national de compétences 3R.***

Après l'annonce faite en décembre 2015 par l'OSAV d'arrêter les paiements annuels à la Fondation Recherches 3R en 2017, il est superflu de se pencher sur les propositions du chapitre 5 du rapport précité sur l'avenir de la Fondation Recherches 3R.

Dans la mesure où le centre national de compétences 3R envisagé devrait commencer ses activités en 2017, les contributions fédérales à la Fondation Recherches 3R seraient supprimées puisque l'OSAV a besoin de ces ressources pour le centre. Sans contribution fédérale, la condition du paiement d'interpharma n'est pas remplie.

En clair, la Fondation Recherches 3R ne recevra plus de ressources en 2017, ses activités devront être arrêtées et la fondation liquidée. Le reste de la fortune du fonds suffirait probablement tout juste pour couvrir les coûts des projets de recherche en cours et la liquidation.

Nous avons donc communiqué que nous renoncions avec effet immédiat à toute mise au concours pour 2016.

Le Conseil de fondation n'a pas compétence de décider en faveur d'une liquidation ou du passage de la fondation dans une nouvelle entité juridique, le pouvoir décisionnel et la responsabilité ressortissent à la Confédération. Le nouvel acte de fondation modifié devrait être

décidé par le DFI en sa qualité d'autorité de surveillance, il en irait de même pour le nouveau règlement de la fondation.

Le destin de la Fondation Recherches 3R peut être illustré comme suit: au bout de 27 ans, la chenille forme un cocon pour dans le meilleur des cas se transformer en papillon multicolore ou ne pas survivre à l'état de cocon. Les nouveaux responsables d'un futur centre national de compétences 3R pourront au plus porter le nom de l'ancienne fondation.

P. Bossard, 1<sup>er</sup> février 2016

\*\*\*

### Conclusion synthétique

La Fondation Recherches 3R soutient les mesures présentées par le Conseil fédéral dans son rapport. Il est important que d'autres progrès soient accomplis dans la thématique 3R; que la Fondation Recherches 3R continue d'exister ou non, cela est secondaire.

Le centre national de compétences 3R envisagé pourrait permettre d'arriver à la taille critique et au niveau de notoriété nécessaires pour créer les conditions d'une implémentation à grande échelle.

Le centre me paraît convenir avant tout:

- a) pour coordonner les activités 3R dans la science, l'industrie et les autorités de surveillance,
- b) assurer le transfert de savoir-faire 3R et l'échange de savoir et
- c) aider de manière ciblée les approches et méthodes, qui ont déjà montré leur potentiel 3R, à s'imposer sur le terrain et en quelque sorte les accompagner sur leur dernier kilomètre de mise en œuvre et d'implémentation; c'est-à-dire en assurant l'encadrement non scientifique (problèmes juridiques et intérêts en réseau international dans une économie globalisée).

En revanche, un centre 3R me paraît moins indiqué pour reprendre la promotion financière de la recherche dans les projets 3R dans tous les domaines et l'approfondissement spécialisé comme il est pratiqué par la Fondation Recherches 3R lors de l'acceptation d'une demande; pour des raisons d'ouverture scientifique, d'absence de préjugé et de correction, il faut une structure supplémentaire *indépendante*, du type Fonds national suisse ou Fondation Recherches 3R. Il est impératif qu'il y ait une *séparation des pouvoirs* entre les instituts qui d'une part travaillent dans la recherche et le développement et d'autre part, les institutions qui évaluent, sélectionnent et financent les demandes de recherche.

Des raisons financières limitent le soutien de notre fondation à un projet 3R. En cas de liquidation de la Fondation Recherches 3R en 2017 et sans intervention du Fonds national suisse à l'avenir en matière de promotion de la recherche méthodologique 3R, les chercheurs dans les instituts scientifiques en Suisse auront encore davantage de difficultés à réaliser leurs projets spécifiques aux 3R. Voilà pourquoi il faudrait au moins récupérer l'essentiel de la fondation si elle devait être dissoute pour que les chercheurs ne perdent pas un interlocuteur compétent (le Comité d'experts) ni un réseau scientifique édifié avec soin au cours de toutes ces années.

P. Bossard, 1<sup>er</sup> février 2016

Complément à l'exposé de P. Bossard:

### **Expérimentations animales, méthodes de substitution et recherche 3R – interprétation et analyse**

Les expériences scientifiques sur les animaux trouvent leur origine dans les sciences naturelles (des temps modernes). Au 19<sup>e</sup> siècle, les modèles animaux étaient très appréciés pour mieux comprendre l'être humain. A l'époque, ils étaient substitués en même temps que modèle idéal et efficace, vu les faibles connaissances sur les processus biologiques et plus particulièrement physiologiques et biochimiques; on en savait encore moins sur les similitudes et différences dues aux espèces.

En l'occurrence, les animaux étaient utilisés comme organismes cibles pour étudier un effet ciblé physique, chimique ou biologique. Même si on ne comprenait pas dans toute leur complexité les processus déclenchés (l'animal d'expérience comme boîte noire), on pouvait au moins contrôler l'effet de ces interventions au moyen de paramètres qui étaient clairs pour le niveau scientifique de l'époque. On pouvait donc déjà répondre à la question au 19<sup>e</sup> siècle: quelle est la dose d'arsenic létale pour une souris pesant 100 g? Dans l'intervalle, les connaissances se sont considérablement améliorées. Au milieu du 20<sup>e</sup> siècle déjà, on détectait et discutait les limites de la transférabilité des résultats d'expérimentations animales sur l'homme.

### **Les modèles animaux, substituts de l'être humain à notre époque**

Les modèles animaux substituts de l'homme n'ont pas encore été abandonnés. Le concept de «modèle animal» s'explique à la lumière de la souris porteuse du cancer ou de Parkinson ou encore de diabète. Bien avant le génie génétique, ces anomalies génétiques avaient été sélectionnées systématiquement au moyen de méthodes d'élevage classique et «perfectionnées» sur plusieurs générations. De nos jours, la procédure est plus efficace et plus rapide, car on peut intervenir directement dans le patrimoine génétique. On continue néanmoins de mesurer la «bonne qualité» de nouvelles méthodes de substitution dans les études de validation en les comparant directement avec des modèles animaux confirmés, et ce en l'absence de meilleures valeurs de référence, alors qu'il est prouvé que la transférabilité des modèles animaux sur l'homme est limitée.

Les valeurs et perceptions subjectives et sociales, que l'on pourrait résumer sous la thématique «besoin de sécurité», entrent en jeu. Bien que nous sachions que la sécurité absolue n'existe pas, nous voulons réduire pratiquement à zéro le risque de sécurité, par exemple lors du développement de médicaments. Plus on se rapproche de ce risque zéro, plus les coûts augmentent de manière disproportionnée. En l'occurrence, nous préférons quelques expérimentations animales en trop plutôt qu'une en moins. Cette pratique est soutenue par les dispositions légales, notamment la responsabilité civile.

Or les chercheurs ont des méthodes bien plus fines que les expérimentations animales classiques pour approfondir certains détails. Nombreuses sont les méthodes de substitution, c'est-à-dire des tests en éprouvette ou plus généralement in vitro. On peut y recourir en les taillant sur mesure au lieu d'utiliser tellement d'expériences animales, en voici quelques exemples: cultures cellulaires, pluricellulaires, tissulaires, hémoculture à partir de donneurs volontaires, peau humaine artificielle, travaux avec des échantillons d'organes et de tissus provenant des salles d'opération ou de l'abattoir, découverte de médicaments utilisant des modèles informatiques, tests de vaccins avec des méthodes sérologiques, techniques de laboratoire et d'analyse affinées, planification de test plus approfondie, utilisation ciblée de

méthodes statistiques et tant d'autres. Pendant les premières phases du développement d'un médicament, le pre-screening, ce catalogue de méthodes de substitution permet d'épargner de nombreuses expérimentations animales qui étaient habituelles par le passé. De nombreuses méthodes de test in vitro ont pu être développées tout particulièrement dans l'industrie pharmaceutique; elles ont entraîné une réduction de près de 60% de l'utilisation d'animaux dans ce secteur.

Au cours des deux dernières décennies, le nombre d'expériences animales a diminué en Europe; en Suisse, elles ont diminué de trois quarts pour passer à 500 000 animaux. Cette tendance à la baisse a été partiellement compensée dans les dix dernières années par des activités dans la recherche génétique; en effet, tandis que la sélection systématique de souris porteuses de diabète au moyen d'élevages classiques ne peut pas être comptabilisée dans les expérimentations animales, c'est le cas lors d'une intervention directe dans le patrimoine génétique, c'est-à-dire dans la «construction» de souris diabétiques au moyen du génie génétique.

### **Potentiel 3R dans les nouvelles méthodes de recherche**

Ce potentiel 3R existe dans toutes les disciplines des sciences naturelles. Une recherche 3R en soi n'existe pas. Voilà pourquoi elle a lieu partout où on travaille également avec l'expérimentation animale. Ces potentiels 3R se retrouvent dans divers domaines spécialisés, problématiques, applications et mises en œuvre, tous hétérogènes et vastes. Au cours des dernières décennies, un nombre inouï de nouvelles méthodes d'analyse et de test ont été développées et affinées dans les secteurs les plus divers de la chimie, physique, biologie et médecine; elles ont le potentiel de générer des résultats toujours meilleurs et plus fiables lorsqu'il s'agit d'examiner l'impact de substances sur l'organisme humain ou de rechercher des mécanismes fondamentaux du métabolisme et de maladies.

### **Limites et possibilités de méthodes de substitution**

Remplacer l'expérimentation animale par une autre méthode est certes la meilleure solution, mais elle n'est pas toujours praticable. *Replace* signifie remplacer une expérience impliquant des animaux, ce qui n'est pas une mince affaire étant donné qu'une méthode de substitution ne peut que rarement remplacer l'expérimentation animale. Mais une ou plusieurs méthodes combinées donnent peut-être suffisamment d'informations pour rendre superflue ou du moins réduire l'expérimentation animale.

Les cultures cellulaires et tissulaires ont déjà rendu de nombreux et bons services; il est désormais possible de construire une sorte de peau artificielle sur la base des couches cellulaires, pour évaluer l'impact de substances qui pourraient être toxiques, ce qui présente de l'intérêt pour l'industrie cosmétique. Mais les expériences avec les cellules, les tissus et des organes isolés ont leurs limites puisqu'on ne peut pas examiner des phénomènes complexes dans un corps intact. Ou pour le formuler autrement et de manière très schématique: les cellules n'éprouvent pas de crainte et n'ont pas la diarrhée. On ne peut pas non plus mesurer leur tension artérielle. Au plus tard avant de passer aux premiers tests cliniques sur l'homme pour un nouveau médicament, nos sociétés occidentales estiment qu'il n'y a pas de problème éthique et moral pour effectuer des tests sur un autre organisme complexe qui se substitue à l'être humain, afin de satisfaire à notre besoin individuel et social de sécurité (c'est ce qu'on appelle éthique interne humaine).

Outre les tests de toxicité bien connus de tous pour baisser le risque pour la santé humaine (toxicologie régulatrice), on procède à de nombreuses expérimentations animales dans la

recherche biomédicale et dans le développement de substances actives. Dans ce domaine si hétérogène que sont les sciences du vivant, il y a pourtant un gros potentiel pour remplacer les expériences animales par d'autres méthodes et améliorer dans la foulée la qualité scientifique.

### **Mise en œuvre des méthodes de substitution, quels sont les obstacles?**

De nombreuses méthodes de recherche alternatives coûtent moins cher que l'expérimentation animale. Le problème auquel nous faisons face est que ces méthodes de substitution, notamment le contrôle de substances (sur les plans de leurs caractères toxique, oncogène, tératogène, mutagène) doivent être acceptées dans le monde entier par des autorités chargées de donner l'autorisation, et ce après des procédures de validation exhaustives. Les milieux politiques (autorités de surveillance et d'autorisation) y sont réticents et préfèrent le modèle de l'expérimentation animale qui a fait ses preuves. De nombreuses dispositions bureaucratiques bloquent l'implémentation de nouvelles méthodes alternatives dans l'économie planétaire. Tant que d'importants marchés existeront dans des pays dont les institutions publiques prescrivent impérativement l'expérimentation animale, je pense ici surtout au Japon et aux Etats-Unis, ces vieux modèles ne seront pas abandonnés. En outre, l'utilisation de ces modèles animaux semble connaître un regain de faveur en raison des dernières avancées en génie génétique, et ce certainement aussi pour des raisons économiques.

Enfin, un laboratoire est réticent à échanger une pratique familière contre de nouvelles méthodes, par exemple pour l'assurance-qualité, méthodes qui sont au début assorties d'incertitude et requièrent un véritable investissement en travail et en finances, avant de peut-être se révéler payantes à moyen ou à long terme.

P. Bossard, 31 janvier 2016



# Evaluation et réorientation de la recherche 3R en Suisse – éclairage politique

Maya Graf, conseillère nationale, parti des Verts BL, membre de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture CN à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Le monde politique s'intéresse depuis plus de 25 ans aux expériences sur les animaux et aux méthodes de substitution à l'expérimentation animale. En 1991 déjà, l'encouragement et le soutien au développement de méthodes dans l'esprit des principes 3R ont été inscrits dans la loi sur la protection des animaux. La Fondation Recherches 3R a été portée sur les fonds baptismaux en 1987, cofinancée sur base paritaire par la Confédération et Interpharma. Le nombre d'animaux utilisés pour les expériences a chuté de 2 millions en 1983 à 566 000 animaux en 2000 pour malheureusement afficher ensuite chaque année une tendance à la hausse.

En Suisse, l'utilisation d'animaux s'est délocalisée de l'industrie vers la recherche fondamentale universitaire qui «grâce aux» nouveaux modèles animaux génétiquement modifiés en consomme de plus en plus. Le nombre d'animaux a plus que doublé entre 2000 et 2013. Cette tendance est d'autant plus préoccupante qu'elle est financée par les fonds publics et qu'il serait bien plus indiqué d'instaurer des méthodes de substitution innovantes. Au niveau parlementaire, j'ai présenté diverses interpellations au cours des dernières années (notamment 10.3576 *Fondation Recherches 3R. Quo vadis?*; ip. 10.3575 *Fonds national suisse. Recherche sur les expérimentations animales et sur les méthodes de substitution*; question 11.1085 *Deniers publics affectés aux expériences sur animaux. Accroître la transparence.*).

En 2011/2012, la CSEC-N s'est intéressée au sujet à l'occasion des 25 ans d'existence de la Fondation Recherches 3R. Elle a déposé le 17.08.12 le postulat 12.3660 *Avenir de la Fondation Recherches 3R et méthodes de substitution à l'expérimentation animale* en priant le Conseil fédéral d'élaborer un rapport montrant comment renforcer les modes d'encouragement au développement et à l'encouragement de méthodes de substitution ainsi que leur mise en œuvre dans la recherche. Le rapport du Conseil fédéral publié le 1<sup>er</sup> juillet 2015 manifeste sa volonté de prendre des mesures: examiner la création d'un centre national de compétences 3R, le renforcement de la formation initiale et continue des étudiants et des chercheurs en méthodes de substitution ainsi que rendre plus indépendante l'organisation de la Fondation Recherches 3R.

La CSEC-N a discuté le rapport du Conseil fédéral le 8.10.15 de pair avec des auditions; malheureusement, la motion de la commission pour un programme national de recherche 3R comme le postulat de la commission sur l'établissement d'un centre national de compétences ont échoué de peu. Il reste à craindre que toute la situation soit bloquée alors qu'il y a un besoin aigu de mesures à prendre. Il n'est quand même pas acceptable que 99,6% des deniers publics prévus pour la recherche soient octroyés à la recherche impliquant l'expérimentation animale tandis que les méthodes de substitution ne reçoivent que 400 000 francs par an. Il faut de nouvelles initiatives politiques pour changer cette situation, ce que le message FRI 2017/20 doit impérativement corriger. Soutenu par les milieux de la protection animale et des milieux scientifiques ouverts à l'innovation, le monde politique ne doit pas baisser la garde.

# La position d'Interpharma sur la protection des animaux et l'encouragement des principes des 3R dans l'industrie

Thomas Cueni, Directeur, Interpharma, Basel à l'occasion du 9e congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

## Position de l'industrie

Les entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche se prononcent expressément en faveur du respect des animaux. Elles ont déployé ces dernières années des efforts considérables pour réduire progressivement et durablement le nombre d'expériences sur animaux et les contraintes pour les animaux.

L'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche comprend les préoccupations en matière de protection des animaux. En soutenant les 3R, elle s'efforce de limiter les expériences sur animaux au strict nécessaire pour l'acquisition de connaissances scientifiques. Par conséquent, les expériences représentant des contraintes pour les animaux doivent être limitées à l'indispensable.

Cependant, les patient-e-s ont droit à des médicaments sûrs et à ce qu'il soit possible de continuer à élaborer des traitements contre d'innombrables maladies graves comme le sida, la maladie d'Alzheimer, le cancer et les maladies psychiques, pour lesquelles on ne dispose aujourd'hui pas encore de médicaments ou de médicaments qui ne sont pas suffisamment efficaces. Sans expériences sur animaux, cela serait impossible. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche s'oppose à une interdiction partielle ou complète de l'expérimentation animale.

## Enjeux de la recherche

La recherche et le développement apportent des contributions importantes à l'amélioration des soins médicaux. Grâce aux nombreuses innovations de ces dernières décennies, l'industrie pharmaceutique a pu mettre à disposition de meilleurs produits et de meilleures prestations pour le diagnostic et le traitement des maladies. Cependant, nombre de maladies sont encore aujourd'hui incurables ou ne peuvent pas être soignées de manière satisfaisante.

Sur le long chemin menant à de nouveaux médicaments et traitements, nombre de questions sur les candidats-médicaments peuvent être résolues à l'aide de modèles de simulation basés sur ordinateur ou *in vitro*, c'est-à-dire de cultures cellulaires et tissulaires ainsi que de systèmes organiques isolés. En plus des lignées cellulaires classiques, on développe aussi de nouveaux systèmes permettant de rendre une image plus complexe, comme par exemple des explants pulmonaires ou hépatiques viables.

Cependant, les essais sur l'animal restent bien souvent indispensables. En effet, même les technologies les plus modernes ne peuvent pas encore reproduire de manière entièrement satisfaisante les interactions entre les organes et les systèmes organiques dans un organisme vivant. Pour certaines questions de recherche fondamentale, on ne peut donc toujours pas se passer de l'expérimentation animale. L'utilisation adéquate d'animaux contribue aussi

de manière décisive à assurer la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Les essais sur animaux fournissent des informations précieuses qui permettent de tirer des conclusions sur les réactions du corps humain. Mais l'expérimentation animale ne peut pas non plus répondre à toutes les questions. Personne ne peut prédire avec certitude comment une nouvelle substance agira dans le corps humain. L'expérimentation animale permet cependant de rendre les risques pour l'être humain calculables.

### **Protection des animaux dans l'industrie**

Les entreprises membres d'Interpharma se prononcent expressément en faveur du respect des animaux. Elles orientent leur action en fonction des principes de protection des animaux 3R: «Reduction» (réduction), «Refinement» (amélioration), «Replacement» (remplacement des études sur l'animal). La mise en œuvre des principes des 3R fait aujourd'hui partie des politiques de protection des animaux mondialement contraignantes pour les entreprises. Ainsi les entreprises recherchent-elles activement de nouvelles et meilleures méthodes et techniques afin de réduire le nombre d'animaux requis, de limiter autant que possible les contraintes pour les animaux de laboratoire et de continuer à remplacer l'expérimentation animale.

Le soutien apporté depuis de nombreuses années à la fondation Recherche 3R est le signe que l'industrie fait Profession de n'effectuer l'expérimentation animale que dans la mesure où elle est nécessaire pour l'acquisition de connaissances scientifiques. Par conséquent, les expériences représentant des contraintes pour les animaux doivent être limitées à l'indispensable. La recherche de méthodes de substitution à l'expérimentation animale et l'engagement pour une pesée circonspecte des intérêts a abouti, au cours des 30 dernières années, à une réduction considérable de l'expérimentation animale de plus de 60%, à aujourd'hui environ 600 000 animaux.

### *Animal Welfare Charta*

La charte de protection des animaux a été adoptée par Interpharma il y a cinq ans. Par cette charte, les entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche soulignent leur volonté d'assumer leurs responsabilités éthiques dans le cadre des essais sur animaux. Chaque année, les entreprises publient un Animal Welfare Report dans lequel elles rendent compte de leurs activités et progrès dans le domaine de la protection des animaux.

Un bon exemple de collaboration des entreprises membres sont les audits menés en commun dans des entreprises d'élevage. Les audits ont pour but d'identifier précocement des lacunes éventuelles dans le domaine de la protection des animaux et de parvenir à des améliorations en partenariat. L'échange est destiné à permettre la mise en œuvre optimale des exigences légales minimales ainsi qu'à simplifier les efforts allant au-delà de celles-ci dans le domaine des 3R. L'élaboration de listes de contrôle comprenant plus de 200 questions, de prises de position et de règles communes aux entreprises a demandé un certain temps. Depuis 2014, des audits communs ont lieu régulièrement dans des entreprises d'élevage internationales.

### *3R dans les entreprises*

Tous les principes des 3R ont la même importance pour les entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche. Certaines entreprises membres décernent régulièrement des Prix 3R internes nationaux et internationaux. Les chercheurs des différentes divisions peuvent poser leur candidature avec leurs activités et développements. Ces dernières années,

l'intérêt pour les Prix 3R a connu une évolution positive constante. Ainsi l'une des entreprises membres a-t-elle enregistré une croissance de 30 % du nombre de projets déposés.

Un chercheur d'une entreprise membre a, par exemple, élaboré un processus permettant de prélever de la bile chez le chien de manière non invasive, c'est-à-dire qu'au lieu de la laparotomie et de l'emploi d'un cathéter, on utilise une capsule administrée par voie orale et munie d'un fil spécial qui absorbe le liquide. Cette technique permet d'éviter les douleurs et la longue convalescence impliquées par l'opération chirurgicale (Refine). Un autre groupe de recherche s'est penché sur la phototoxicité de substances pharmaceutiques. Le nouveau système permet d'identifier les substances phototoxiques bien avant de les tester sur l'animal. Point très positif: ce nouveau système a été intégré aux directives de l'ICH en matière de contrôles de sécurité, lesquelles sont appliquées en Suisse, en Europe, aux États-Unis et au Japon. Cette reconnaissance permet de réduire considérablement le nombre d'animaux d'expérience (Reduce). Parfois, on peut aussi remplacer complètement l'expérimentation animale. C'est ainsi qu'un modèle cutané humain a pu s'imposer pour la recherche vaccinale contre le staphylocoque doré, une bactérie responsable chez l'être humain de maladies cutanées et musculaires, mais aussi de maladies potentiellement mortelles comme la pneumonie ou la septicémie. Pour élucider l'effet des formules vaccinales, on peut maintenant remplacer les tests sur l'animal par des tests sur le nouveau modèle cutané humain (Replace).

#### Dialogue avec la Protection Suisse des Animaux

En outre, Interpharma s'efforce d'entretenir le dialogue avec les associations de protection des animaux. Depuis un peu plus de quatre ans, Interpharma a engagé le dialogue avec la Protection Suisse des Animaux (PSA). Depuis quelques temps, les organisations Animalfree Research et la Société de la protection des animaux zurichoise se sont également jointes à ce dialogue. Aujourd'hui, l'industrie est plus ouverte et nous apprécions ce dialogue qui aide à remédier aux malentendus de part et d'autre.

#### **L'avenir des 3R: nécessité d'une mise en réseau internationale**

Interpharma salue les mesures proposées par le Conseil fédéral pour encourager les 3R. La formation de base et continue des chercheurs est à n'en pas douter au cœur d'une mise en œuvre réussie des principes des 3R. Actuellement, les chercheurs faisant des expériences sur animaux suivent déjà une formation théorique et pratique de plusieurs jours. On pourrait certainement renforcer la formation en intégrant aux moments adéquats la thématique des 3R aux cursus d'études en sciences de la nature et en médecine. De même, nous soutenons expressément la création de la fonction d'«expert en 3R» dans les institutions de recherche. Dans l'industrie, ceci a déjà eu lieu sous l'appellation de délégué à la protection des animaux ou d'Animal Welfare Officer et les expériences sont positives.

Une autre mesure prévue pour renforcer la recherche 3R est la création d'un centre national de compétences. Il s'agirait par là de promouvoir la recherche de manière ciblée et d'assurer la mise en œuvre durable des résultats de cette recherche en coopération avec l'industrie et les Hautes écoles. Le centre de compétences pourrait fournir des services aux autorités d'exécution, à l'industrie et aux Hautes écoles pour la formation de base, qualifiante et continue dans le domaine des 3R. Étant donné que ce sont les chercheurs qui doivent assurer sur place, de manière décentralisée, la mise en œuvre des principes des 3R, un centre de compétences doit avoir une fonction de soutien aux chercheurs et les aider à pratiquer la recherche sur les méthodes 3R et leur validation.

Un point qui nous semble essentiel est la mise en réseau scientifique internationale afin de favoriser les synergies, y compris avec l'industrie. Citons à titre d'exemple NC3Rs, centre national britannique pour les 3R, qui, par son programme «Crack-it», encourage et finance la collaboration et la mise en réseau de la recherche 3R universitaire et industrielle. Autre exemple digne d'être mentionné: la Déclaration de Bâle. Plus de 3 600 chercheurs du monde entier mettent les principes des 3R au centre de leur engagement pour une recherche responsable avec les animaux. Par une mise en réseau mondiale proche de la base, cette société diffuse l'idée des 3R auprès des chercheurs, y compris dans des pays qui ont encore du retard à rattraper. S'agissant du projet européen IMI, le plus grand partenariat public-privé au monde dans le domaine des sciences de la vie, les aspects 3R ont joué un rôle dans le choix des thèmes. Un exemple: dans le cadre du projet appelé eTox, de nouveaux outils informatiques sont développés pour mieux prédire la toxicité de candidats-médicaments.

## 3R à l'Université de Zurich

Prof. Dr Michael Hengartner, Recteur de l'Université de Zurich, Zurich à l'occasion du 9e congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

L'Université de Zurich (UZH) s'est engagée à respecter les animaux, à appliquer les trois «R» (3R) *replace*, *refine*, *reduce* et à mettre en œuvre de manière exemplaire les directives légales et internes. Il est impératif de ne recourir à l'expérimentation animale que si elle est indispensable au gain de connaissances scientifiques escompté et conformément à la législation suisse, elle doit être réduite au strict minimum. L'expérimentation animale reste indispensable pour résoudre certains problèmes dans la recherche fondamentale, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de l'impact sur l'organisme de l'animal, de l'interaction entre l'animal et l'environnement ou encore entre différents systèmes corporels. Plus concrètement, il s'agit des thématiques liées à la cognition, au comportement ou au système immunitaire, mais également au développement de nouveaux diagnostics dans la médecine vétérinaire.

L'UZH a souscrit depuis de nombreuses années à un *Policy Paper* sur la recherche impliquant l'expérimentation animale. Depuis près de dix ans, elle a créé conjointement avec l'EPF le poste de responsable de la protection animale. Désormais, ils sont deux à examiner chaque demande introduite pour une expérimentation animale, ce qui permet d'éviter des doublons dans les projets de recherche, d'exiger les procédures d'expérience les plus modernes et de remettre en question certains projets. De surcroît, les responsables de la protection animale favorisent l'échange d'information et de savoir-faire entre les chercheurs, ce qui est également possible au sein du réseau suisse des responsables de la protection animale. Ces derniers sont habilités à procéder régulièrement à des inspections internes des animaleries de laboratoire et des expérimentations animales ainsi qu'à donner des instructions.

L'institut pour les études relatives aux animaux de laboratoire (Institut für Labortierkunde) de l'UZH propose des cours de haut niveau concernant les connaissances sur les animaux de laboratoire, cours qui attirent également des chercheurs d'autres pays. En 2016, plus de 50 cours ont été organisés, donnant aux chercheurs de l'UZH de formidables possibilités de formation initiale et continue. Le cas échéant, l'UZH peut, avec le concours de l'institut pour les études relatives aux animaux de laboratoire, offrir des formations continues pour certaines compétences spécifiques. L'instauration du LASC (Laboratory Animal Services Center) avec la centralisation de la détention des animaux qui va de pair, est un soutien supplémentaire apporté par l'UZH au concept 3R. Mentionnons ici surtout les standards minimaux (*minimal standards*), qui dépassent les exigences minimales inscrites dans la législation, à savoir: la formation complémentaire des chercheurs en matière de détention des animaux, les prescriptions concernant l'enrichissement de l'environnement (*enrichment*), les conditions de détention et d'élevage ou encore l'interdiction de certains types de cages qui tout en étant autorisées légalement ne répondent pas aux standards minimaux. L'exposé présentera des exemples d'activités 3R à l'UZH et des idées sur la manière dont l'UZH souhaiterait encore renforcer les 3R.

L'UZH escompte un soutien financier de la part du futur centre national de compétences 3R pour les projets dans le domaine des 3R, c'est-à-dire non seulement les méthodes de remplacement (*replace*), mais également la réforme (*refine*) et la réduction (*reduce*). Ce centre devrait centraliser la collecte, la gestion et la diffusion des informations sur les 3R, à travers les réseaux et organisations existants (Société suisse pour l'étude des animaux de laboratoire (SSEAL), Swiss Network for Education in Laboratory Animal Science, Swiss Animal Facilities Network, réseau suisse des responsables de la protection animale/Schweizerisches Netzwerk der Tierschutzbeauftragten, etc.). Il faut parallèlement assurer la mise en réseau scientifique internationale avec les centres 3R, par exemple avec le NC3R en Grande-Bretagne.

Le centre national de compétences 3R envisagé devra exercer un rôle important dans la communication et le conseil, sans se limiter à une fonction de plate-forme, mais en identifiant les questions ouvertes dans le domaine des 3R et en développant des stratégies avec des partenaires. D'autres activités souhaitables pourraient être l'introduction de 3R Awards pour chacun des trois thèmes 3R et l'instauration d'une chaire 3R.

# **Pratiquer la recherche sans expérimentation animale – passer de la vision à la réalité**

Dr méd. vét. Dr rer. nat. Stefanie Schindler, Co-directrice, Animalfree-Research, Berne à l'occasion du 9e congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

La présentation passera brièvement en revue l'histoire de la fondation Animalfree Research qui fête ses 40 ans en 2016. Cette rétrospective permettra de mettre en lumière les grandes étapes du développement du concept des 3R ainsi que les progrès réalisés en Suisse et ailleurs dans la protection des animaux.

Un des récents événements phares était certainement le rapport élaboré par le Conseil fédéral en réponse au postulat 12.3660, rapport dont voici les éléments essentiels: création d'un centre de compétences national en 3R, formation et formation continue, et publication des «résultats négatifs». L'exposé se penchera sur les modalités d'une application concrète de ces objectifs et sur ce qui s'est fait dans d'autres pays à cet égard.

Enfin, la présentation se concentrera sur la formation des chercheurs et plus particulièrement en ce qui concerne la publication et la recherche de la littérature sur les résultats importants pour les 3R ainsi que l'amélioration de la mise en œuvre des dispositions légales pour faire avancer en temps utile l'implémentation efficace de méthodes sans expérimentation animale.



## Protection des animaux et méthodes de substitution

Hansuli Huber, Dr sc. nat, Directeur du Domaine technique, Protection Suisse des Animaux PSA, Bâle à l'occasion du 9<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Méthodes de substitution – quo vadis?», 3 mars 2016, Olten

Depuis la campagne pour l'initiative populaire contre l'expérimentation animale il y a plus de 20 ans, le monde politique, les autorités, les milieux scientifiques et économiques ont convaincu les citoyens en brandissant l'argument d'un recul drastique à moyen et long terme du nombre d'expériences animales sévères et d'animaux d'expérience utilisés, remplacés par des méthodes de substitution.

Mais pour les amis des animaux et leurs protecteurs, ces espoirs ont été gravement déçus. En effet, depuis 2000, le nombre d'animaux utilisés dans les expériences a augmenté de tout juste 7% pour atteindre 606 000. On ne peut toutefois pas reprocher aux politiques ces deux décennies perdues du point de la protection animale; dans la loi sur la protection des animaux, le Parlement avait montré aux universités, au monde économique et tout particulièrement au Conseil fédéral quelles étaient les lignes directrices et les possibilités d'abandonner les expériences animales sévères. En voici quelques exemples:

- Art. 17            Limitation des expériences à l'indispensable
- Art. 19            Possibilité de déclarer certains buts d'expérience illicites
- Art. 19            Les expériences sur les animaux sont illicites lorsque la contrainte causée à l'animal est disproportionnée par rapport au faible bénéfice de connaissances
  
- Art. 22            encouragement du développement, de la reconnaissance et de l'application de méthodes qui peuvent remplacer des expériences sur les animaux

L'utilisation d'animaux s'est délocalisée de l'industrie vers la recherche fondamentale universitaire. Depuis 2000, le nombre d'animaux d'expérience a augmenté de 28% dans la recherche fondamentale subventionnée par l'Etat. Une tendance à la hausse est à craindre, car REACH, la nanotechnologie, le développement et la recherche avec des animaux génétiquement modifiés pourront de nouveau relancer la consommation d'animaux. En 2013, 950 000 animaux modifiés génétiquement, principalement des souris, sont élevés et 300 000 autres sont importés d'élevages étrangers. Or plus de la moitié de ces animaux étant produits en surnombre, ils sont en général tués et éliminés sans avoir été utilisés.

Au cours des dernières années, plusieurs hautes écoles ont étendu leurs animaleries de laboratoire en construisant des installations absolument immenses. Etant donné qu'une partie considérable des dépenses encourues par les projets de recherche universitaire impliquant des animaux, les investissements en construction d'installations et leur entretien sont financés par le contribuable, c'est donc une question d'intérêt public. Il n'est pas non plus étonnant que cette évolution soit suivie d'un œil critique par un cercle plus vaste que celui des amis des animaux et leurs protecteurs. Les différents bâtiments pour une détention d'animaux en masse (abritant parfois des dizaines de milliers de rongeurs) déjà construits ou planifiés pour les universités englobent des sommes effarantes, ne serait-ce qu'au niveau de l'entretien. Les coûts pleins pour loger 4000 souris s'élèvent chaque année à un million de francs, une somme suffisante pour créer une chaire consacrée aux méthodes de substitution assortie d'un institut de recherche.

Le rapport du Conseil fédéral réclamé en 2012 par la CSEC-CN (commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national) et publié en automne 2015 a fortement déçu la PSA. Disons-le clairement: de vastes pans de l'analyse présentent la réalité sous un jour trop favorable et sont en contradiction avec les réponses données précédemment par le

conseil fédéral à différentes interpellations dans ce domaine. Le rapport reste muet sur l'essentiel, notamment le nombre d'expériences animales qui ont été épargnées grâce aux mesures 3R existantes. En d'autres termes, il n'y a eu et il n'y a jusqu'à présent aucun contrôle des résultats en dépit de l'investissement de millions de francs provenant des recettes fiscales. Le bilan pitoyable du développement et de l'implémentation de méthodes de substitution est tout simplement occulté. En ce qui concerne l'aspect sociétal, on omet de mentionner que certes plus de la moitié de la population considère que l'expérimentation animale est un mal nécessaire puisqu'apparemment il n'y a pas d'alternative, mais que plus de deux-tiers des personnes estiment qu'elles sont cruelles et enfin que 83 % plaident en faveur d'investir davantage de recettes fiscales dans le développement et l'implémentation de méthodes de substitution.

Le rapport passe également sous silence que certaines expériences animales sont à peine ou pas du tout transférables sur l'homme, la moitié des expériences se caractérisant par des carences qualitatives et des erreurs, cause pour sacrifier en Suisse inutilement des milliers d'animaux sans aucune avancée dans les connaissances. Il nous semble particulièrement problématique qu'un rapport sur les 3R taise le potentiel élevé tant scientifique qu'économique de *replace*, c'est-à-dire des méthodes de substitution à l'expérimentation animale.

L'ensemble s'inscrit malheureusement dans la réserve du Conseil fédéral qui nous paraît incompréhensible, surtout lorsqu'il s'agit de la recherche fondamentale universitaire impliquant l'expérimentation animale. Il aurait eu toute latitude au printemps 2015 de mettre sur les rails un programme de recherches national sur les méthodes de substitution. Ce n'était pas faute d'avoir des informations proches du terrain provenant d'universités, de chercheurs et de l'OSAV ainsi que de porte-parole influents des milieux politiques bourgeois et rouge-vert et même de l'industrie pharmaceutique. Le Conseil fédéral en a tout simplement décidé autrement.

Nous saluons les mesures exposées dans le rapport en vue de renforcer la compétence en 3R ainsi que la proposition de créer un centre national de compétences 3R. Mais si ce dernier doit jouer un autre rôle que celui de relations publiques axées sur des citoyens et contribuables inquiets, ce que le minable bilan des activités de la fondation 3R pendant des décennies sous la cogestion de la Confédération et du monde économique laisse supposer, l'heure est venue de prendre quelques décisions courageuses, mais nécessaires pour la Suisse en sa qualité de site de recherche et d'activité économique:

1. Le centre national de compétences 3R doit être doté de ressources suffisantes et mis en réseau avec les hautes écoles, l'industrie et les cantons. Son action doit être utile à ces derniers et leur faciliter le travail de protection animale. La PSA est d'avis que ce centre national de compétences pourrait également fonctionner comme service fédéral centralisé pour les demandes d'autorisation d'expérimentation animale, allégeant ainsi la tâche des cantons. Dès lors que nombreuses commissions cantonales des expériences sur animaux seraient dissoutes, les autorités vétérinaires cantonales pourraient se recentrer sur leurs compétences clés. En effet, dans le modèle actuel de ces commissions, le rapport coût/bénéfice ainsi que celui de la protection animale est négatif. Le centre national de compétences 3R doit également être au service de la société en informant périodiquement l'opinion publique sur l'état d'avancement et les développements des 3R.
2. Dans l'optique de la PSA, *reduce* et *refine* font partie intégrante d'une bonne pratique de laboratoire et de l'activité de recherche au sein des hautes écoles et de l'industrie. Les 100 millions de francs disponibles dans le trésor public pour la recherche sur les animaux ouvrent de nombreuses portes, tout particulièrement dans les hautes écoles, à la recherche sur *reduce* et *refine* et pour créer, transmettre et imposer un savoir-faire dans la

recherche avec des animaux, par exemple à travers un responsable de la protection animale 3R nommé par la haute école.

3. Très souvent, les méthodes de substitution se distinguent par leur caractère fortement innovant et leur gros potentiel scientifique et économique. Totalement détaché de la question de fond idéologique «Expérimentation animale, oui ou non?» un vaste consensus devrait s'établir sur le fait que les investissements dans ces technologies de pointe contribuent à faire avancer le site de recherche et d'activité qu'est la Suisse. Ce serait une erreur irréparable de laisser le champ libre aux Etats-Unis et à l'Union européenne. Des chaires et des instituts de recherche suivant des approches différentes et des champs d'activité axés sur l'implémentation seraient bien plutôt un terrain fertile pour les investissements communs de la Confédération et des cantons ainsi que pour les diverses branches économiques. Ce type de soutien public serait notamment justifié par l'art. 22 LPAn et très apprécié par les contribuables.
4. Les fonds alloués par l'Etat à la recherche pour des expériences contraignantes avec et sur les animaux ainsi que les projets pour promouvoir les méthodes de substitution doivent régulièrement être réexaminés sous l'angle de leur raison d'être et leur utilité (gain de connaissances, utilité pour l'être humain, l'animal et l'environnement), implémentation dans la pratique (développement de produits, réussite économique, etc.).
5. La Confédération doit renforcer sa collaboration avec l'OCDE et d'autres autorités de reconnaissance pour que la validation et l'implémentation des méthodes de substitution progressent plus rapidement.