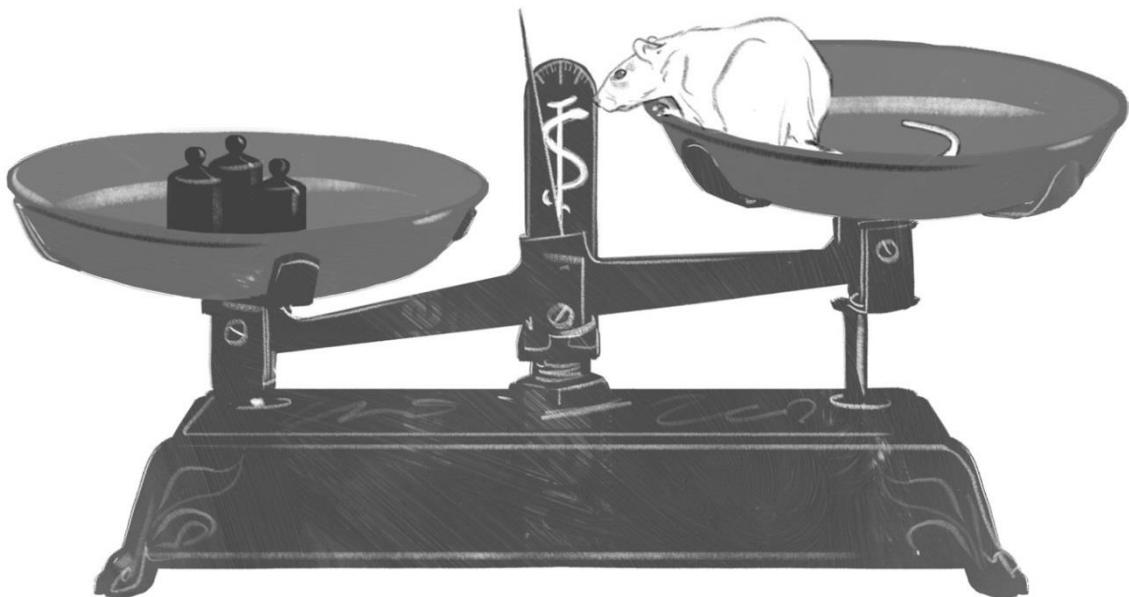




Exposés du 10<sup>e</sup> congrès sur l'expérimentation animale

# «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale»



Kongresszentrum Hotel Arte, Olten  
9 mai 2017

**Les experts du 10<sup>e</sup> congrès de la PSA sur l'expérimentation animale**  
**«Qualité et expressivité de l'expérimentation animale»**  
**Mardi 9 mai 2017, Kongresszentrum Hotel Arte, Olten**

**Prof. Dr Hanno Würbel**

Chef de l'unité de protection animale, Veterinary Public Health Institute, Faculté Vetsuisse, Université de Berne, Berne  
**[hanno.wuerbel@vetsuisse.unibe.ch](mailto:hanno.wuerbel@vetsuisse.unibe.ch)**

**Prof. Dr Andrew Knight**

Professeur de protection animale et d'éthique, directeur du Center for animals, University of Winchester, Royaume-Uni  
**[drandrewknight40@gmail.com](mailto:drandrewknight40@gmail.com)**

**Prof. Dr Anne Beuter**

Professeur émérite des neurosciences, Institut polytechnique de Bordeaux, France  
**[anne.beuter@wanadoo.fr](mailto:anne.beuter@wanadoo.fr)**

**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)**

**Vanessa Gerritsen, lic. jur.**

Directrice suppléante de Tier im Recht TIR  
et membre de la commission zurichoise de l'expérimentation animale, Zurich  
**[gerritsen@tierimrecht.org](mailto:gerritsen@tierimrecht.org)**

**Maya Graf**

Conseillère nationale, Les Verts suisses, membre de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture CSEC-CN, Berne  
**[maya.graf@parl.ch](mailto:maya.graf@parl.ch)**

**Dr Jens Kelm**

Directeur Technologie et co-fondateur d'InSphero AG, Schlieren  
**[jens.kelm@insphero.com](mailto:jens.kelm@insphero.com)**

**Dr Inge Herrmann (représentée par Dr Nils Bohmer)**

Responsable scientifique du groupe particules 3D, Laboratoire fédéral d'essai des matériaux et de recherche, EMPA, St-Gall  
**[inge.herrmann@empa.ch](mailto:inge.herrmann@empa.ch)**

**Prof. Dr Thorsten Buch**

Directeur de l'Institut pour l'étude des animaux de laboratoire de l'Université  
de Zurich, Zurich

**thorsten.buch@uzh.ch**

**Prof. Dr Margarete Arras, méd. vét. Dipl. ECLAM**

Université de Zurich, Division of Surgical Research, l'hôpital universitaire de  
Zurich, Departement of Surgery, Zurich

**margarete.arras@usz.ch**

**Prof. Dr Christian Leumann**

Recteur de l'Université de Berne, de la délégation Recherche, chef de projet  
Développement du concept 3RCC (Centre national de compétences 3R),  
swissuniversities, Berne

**christian.leumann@rektorat.unibe.ch**

# Contenu

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw <b>Introduction</b> .....	6
Prof. Dr Hanno Würbel <b>Qualité scientifique des expériences animales – constats et mesures à prendre</b> .....	7
Prof. Dr Andrew Knight <b>Le réexamen systématique des expériences animales dévoile les limites entre recherche et intérêt clinique</b> .....	9
Prof. Dr Anne Beuter <b>Les neurosciences computationnelles comme alternative aux modèles animaux dans les futurs traitements par stimulation électrique du cerveau</b> .....	10
Dr méd. vét. Kaspar Jörgen <b>La procédure d'autorisation en matière d'expérimentation animale en Suisse</b> .....	15
Vanessa Gerritsen, lic. jur. <b>«Qualité insuffisante» - point de vue d'un membre d'une Commission sur l'expérimentation animale</b> .....	24
Maya Graf <b>La Suisse n'a pas le droit de manquer le passage aux méthodes de Substitution</b> - Quand la qualité des expériences animales fait l'objet de critiques, il est vraiment temps de miser sur la promotion, le développement et l'application des méthodes de substitution .....	27
Dr Jens Kelm <b>Des micro-tissus aux systèmes microphysiologiques: occasions de réduire le nombre d'expériences animales</b> .....	30
Dr Inge Herrmann (représentée par Dr Nils Bohmer) <b>Dialyse magnétique: de la conception à l'application</b> .....	31
Prof. Dr Thorsten Buch <b>Mise en œuvre des 3R – c'est l'argent le problème?</b> .....	32

Prof. Dr Margarete Arras, méd. vét. Dipl. ECLAM <b>Refinement – le R passé à la trappe? .....</b>	<b>36</b>
Prof. Dr Christian Leumann <b>Le nouveau centre de compétences 3R .....</b>	<b>40</b>

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw  
Service expérimentation animale et génie génétique

**PROTECTION SUISSE DES ANIMAUX PSA**  
Dornacherstrasse 101  
Case Postale 151  
4018 Bâle

Tél. 061 365 99 99  
Fax 061 365 99 90  
[www.protection-animaux.com](http://www.protection-animaux.com)  
[psa@protection-animaux.com](mailto:psa@protection-animaux.com)

## Introduction

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw, Service expérimentation animale et génie génétique, Protection Suisse des Animaux PSA, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès spécialisé PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» le 9 mai 2017, Olten

Deux études viennent d'attester que les expériences animales effectuées dans les universités et les hautes écoles suisses manquent de qualité et d'expressivité. Des études similaires réalisées dans d'autres pays sont arrivées à la même conclusion. Est-ce qu'en plus du problème éthique et de protection animale, l'expérimentation animale aurait un problème scientifique? Voilà pourquoi le congrès de cette année, le 10<sup>e</sup> dédié à l'expérimentation animale, est consacré à cette importante problématique.

En l'absence d'une qualité scientifique rigoureuse des expériences animales, leur expressivité et le gain en connaissance doivent également être remis en question. Quelles sont alors les conséquences à en tirer de la part des chercheurs dans les universités et les hautes écoles, mais aussi dans le monde politique et administratif?

Ne serait-il pas temps de mettre aux oubliettes le modèle de recherche «expérimentation animale» qui coûte plus 100 millions de revenus fiscaux en Suisse, pour enfin investir dans les principes 3R – remplacement, réduction, raffinement, notamment dans la promotion et l'application de méthodes de substitution?

Le fait est que les principes 3R ne se sont aujourd'hui pas encore imposés comme le législateur l'avait voulu en 1993 dans la législation sur la protection des animaux. Même si le potentiel économique et scientifique des méthodes de substitution est indéniable, il n'est qu'à peine exploité en Suisse. Des intervenants compétents venant de Suisse et de l'étranger débattront aujourd'hui des aspects objectifs et émotionnels de cette thématique.

# Qualité scientifique des expériences animales – constats et mesures à prendre

Prof. Dr Hanno Würbel, Chef de l'unité de protection animale, Veterinary Public Health Institute, Faculté Vetsuisse, Université de Berne à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Dans le sillage de ce qu'on appelle «crise de la reproductibilité» dans les sciences biomédicales, on remet en question le gain de connaissances à partir de l'expérimentation animale, ce qui va de pair avec la valeur éthique et la légitimité juridique. L'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) a mandaté deux études scientifiques pour examiner la qualité des expériences sur les animaux en Suisse conformément aux critères de la bonne pratique scientifique (Vogt et al. 2016, Reichlin et al. 2016).

Dans un premier temps, toutes les demandes d'autorisation pour des expériences sur des animaux introduites en 2008, 2010 et 2012 (n=1277) ainsi qu'un échantillon constitué de manière aléatoire à partir des publications scientifiques qui en ont résulté (n= 50) ont été passés au crible des sept critères de bonne pratique scientifique. Ces derniers comprennent notamment la définition préalable de la taille de l'échantillon, la distribution aléatoire sur les différents groupes d'expérience (randomisation), la collecte des données en ignorant à quels groupes d'expérience appartiennent les animaux (test en aveugle) et un plan concret pour l'évaluation statistique des données. Le respect de ces critères est la condition sine qua non de l'authenticité et de l'expressivité des résultats. A ce propos, il est apparu que les demandes d'autorisation comme les publications ne contenaient que rarement des indications concrètes sur le respect des critères scientifiques qualitatifs. Par exemple, moins de 20% des demandes d'autorisation et des publications mentionnaient le calcul préalable de la taille nécessaire de l'échantillon, la distribution randomisée des animaux sur les groupes d'expérience, la collecte de données masquées et leur évaluation selon un plan concret (Vogt et al. 2016).

Il y a controverse sur l'impact (ou l'absence) de ces indications dans les demandes et les publications sur la qualité effective des expériences sur les animaux. Voilà pourquoi dans un deuxième temps, tous les scientifiques impliqués à titre de responsables dans des expériences animales en cours (n=1891) enregistrés dans le système d'information central *e-Tierversuche* ont été interrogés dans une enquête en ligne sur les critères qu'ils avaient respectés dans les expériences qu'ils avaient réalisées et sur les indications figurant à ce propos dans leur dernière publication scientifique. A peine 30 % des chercheurs contactés ont répondu, dont une bonne moitié (16 %) ont rempli complètement le questionnaire et ont donc été pris en compte dans l'évaluation. Sur la base de la distribution des données, il s'agit là d'un échantillon représentatif.

Les résultats de l'enquête en ligne nous permettent de conclure que le respect des critères de qualité scientifiques est nettement supérieur aux valeurs calculées sur la base des demandes d'autorisation et des publications. 86 % des participants pratiquent en principe une distribution randomisée des animaux dans les groupes d'expérience, mais 44 % seulement l'ont mentionné explicitement dans leur dernière publication. Il en va de même pour les autres critères, par exemple pour le calcul de la taille de l'échantillon (69% le font, mais seulement 18% l'ont mentionné dans leur dernière publication) ou le test en aveugle dans la collecte de données (47 % par rapport à 27 %).

Ces résultats indiquent d'une part que les enquêtes sur la base d'indications dans les demandes d'autorisation d'expériences ou dans les publications sous-estiment probablement le respect effectif des critères de la bonne pratique dans la recherche. D'autre part, ces résultats indiquent que les chercheurs surestiment la qualité des expériences qu'ils réalisent.

44 % des chercheurs ont mentionné explicitement dans leur dernière publication avoir procédé à la randomisation des animaux d'expérience, mais cela ne se retrouve que dans 17 % des publications. En outre, tant les résultats de l'enquête en ligne que les entretiens avec des chercheurs sélectionnés qui accompagnent cette enquête indiquent un manque de sensibilité pour la problématique et des connaissances lacunaires sur les mesures de l'assurance qualité scientifique (Reichlin et al. 2016).

De même que le respect des principes 3R, le respect des critères de qualité scientifique est une condition fondamentale à la justification éthique de l'expérimentation animale dans le cadre de la pondération des intérêts (Würbel 2017). Conformément à la loi sur la protection des animaux, il faut limiter à l'indispensable les expériences animales contraignantes, ce qui implique qu'elles doivent livrer des connaissances significatives. Le respect des critères examinés de la bonne pratique en matière de recherche est donc aussi sous l'angle juridique une condition fondamentale à l'octroi d'une autorisation. Dans le cadre de la pratique d'autorisation actuelle, on se fie toutefois en large mesure au respect de ces critères. Or les résultats des deux études indiquent que cette confiance est probablement non justifiée dans de nombreux cas. Il faut étoffer la formation initiale et continue en méthodes de bonnes pratiques de recherche et d'intégrité scientifique afin de détourner la menace d'une perte de confiance et de renforcer les institutions compétentes dans leur tâche. De plus, il faudrait examiner le potentiel d'amélioration de la procédure d'autorisation des expériences sur les animaux et la remanier le cas échéant.

Vogt, L., Reichlin, T.S., Nathues, C., Würbel, H. 2016. Authorization of animal experiments in Switzerland is based on confidence rather than evidence of scientific rigor, *PLOS Biology*, 14(12), e2000598. Doi: 10.1371/journal.pbio.2000598

Reichlin, T.S., Vogt, L., Würbel, H. 2016. The researchers' view - Survey on the design, conduct, and reporting of in vivo research, *PLOS ONE*, 11(12), e0165999. Doi: 10.1371/journal.pone.0165999

Würbel, H. 2017. More than 3Rs: The importance of scientific validity for harm-benefit analysis of animal research. *Lab Animals*, 46(4):164-166. Doi: 10.1038/labani.1220



# **Le réexamen systématique des expériences animales dévoile les limites entre recherche et intérêt clinique**

Prof. Dr Andrew Knight, Professeur de protection animale et d'éthique, directeur du Center for animals, University of Winchester, Royaume-Uni, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Le recours général aux modèles animaux dans les recherches précliniques et les tests de toxicité s'appuie sur leur bonne valeur prédictive pour les résultats sur l'homme. Néanmoins, l'étude exhaustive de 20 revues systématiques publiées sur l'utilité clinique pour l'homme n'a dégagé que deux cas où des modèles animaux montraient un potentiel significatif pour contribuer à des interventions cliniques, dont l'un était déjà controversé. Les publications comprenaient des expériences dont les comités éthiques attendaient une contribution au progrès dans la médecine, des expériences fréquemment citées et publiées dans les revues de premier plan ainsi que des expériences sur les chimpanzés, l'espèce animale dont la prédictivité des résultats pour l'homme est la plus élevée. Sept revues supplémentaires n'ont pas réussi pas à démontrer l'utilité de l'expérimentation pour des résultats toxicologiques prédictifs pour l'être humain, notamment la carcinogénicité et la tératogénicité. En effet, les résultats des modèles animaux étaient fréquemment équivoques ou manquaient de cohérence par rapport aux résultats humains. Par conséquent, les données animales ne peuvent pas être considérées comme présentant une utilité générale pour arriver à ces objectifs. Or la validation scientifique formelle est une condition pour obtenir l'approbation réglementaire des modèles non animaux. En revanche, les modèles animaux sont censés avoir un caractère prédictif pour les résultats chez l'homme. Les résultats disponibles prouvent la non-validité de ces hypothèses. La faible utilité des modèles animaux sur les plans clinique et toxicologique pour l'homme, combinée avec leur coût généralement élevé aux niveaux du bien-être animal et des finances, exige de faire preuve de plus de rigueur au sein des études animales et justifie l'interdiction de modèles animaux qui manquent de données scientifiques prouvant clairement leur caractère prédictif ou leur utilité pour l'être humain.

# Les neurosciences computationnelles comme alternative aux modèles animaux dans les futurs traitements par stimulation électrique du cerveau

Prof. Dr Anne Beuter, Professeur émérite des neurosciences, Institut polytechnique de Bordeaux, France, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Il est assez fréquent dans la littérature scientifique de lire qu'il faut faire plus d'études sur les animaux, ou que sans les modèles animaux il serait impossible de comprendre les mécanismes responsables des désordres neurodégénératifs, d'améliorer la santé humaine ou même de développer de nouveaux traitements médicaux. Dans deux articles récents (Verdier et al., 2015 [1] et Benazzouz et al., 2016 [2]) les chercheurs évoquent le rôle décisif joué par le modèle primate non humain dans la découverte d'une intervention chirurgicale appelée DBS « Deep Brain Stimulation » ou stimulation cérébrale profonde qui est utilisée pour traiter les symptômes de la maladie de Parkinson. L'exemple de la DBS n'est pas pris au hasard car c'est une approche très utilisée aujourd'hui dans la maladie de Parkinson et selon Greek and Hansen (2012) [3] ce traitement est souvent cité "comme un exemple de l'importance des recherches menées sur les animaux qui justifie la poursuite de ces travaux". Selon la Fondation pour la maladie de Parkinson il y a plus de 10 millions de personnes atteintes par la maladie dans le monde et environ 150 000 d'entre elles sont traitées par la DBS (Coenen et al., 2015 [6]).

Est-il vraiment nécessaire ou utile de faire appel au modèle animal pour développer et tester les méthodes de neurostimulation cérébrale qui traiteront les désordres cérébraux humains de demain? Nous allons tenter d'y voir plus clair dans cette présentation qui se fera en trois parties.

## (I) Perspectives historique, logique et mécanistique

**Du point de vue historique**, les articles de Verdier et al. (2015) [1] et Benazzouz et al. (2016) [2] qui demandent plus d'expérimentation animale sont écrits par des scientifiques qui sont partie prenante dans l'expérimentation animale. Ceci introduit un biais dans la façon dont ils choisissent et analysent les faits historiques. Par exemple, Benazzouz et al (2016) [2] évoque le rôle décisif joué par le modèle primate non humain dans la « découverte » de la DBS d'un noyau profond appelé le noyau sous thalamique et indique que sans le modèle animal la DBS de ce noyau n'aurait pas pu être inventée. Cependant, ce que ces auteurs oublient de dire c'est que des années avant la DBS du noyau sous thalamique, la DBS d'un autre noyau (le Vim du thalamus) était pratiquée. En fait, Benabid et al. (1987) [11] a réalisé sa première DBS en 1987 sur des patients humains et il s'est appuyé - entre autres- sur des études réalisées avec des microélectrodes dans les années 60 sur des sujets humains par des neurophysiologistes comme Albe-Fessard et al. (1963) [12] in France et Jasper (1966) [13] au Canada. La reconstruction des faits est un processus inévitable dans la narration historique et influence la sélection et l'interprétation des éléments rapportés. Les scientifiques qui affirment que les modèles animaux ont été nécessaires pour inventer la DBS ne démontrent pas en fait leur affirmation. Le fait est qu'une description partielle des faits historiques devient partielle et conduit irrémédiablement à des incompréhensions qui ne font pas avancer le débat, chacun restant sur ses positions (voir Benabid et al., 2015 [16], Bailey and Taylor (2016) [17] and Bailey (2015, 2015), [18-19 ]).

**Du point de vue logique** maintenant, le fait que des connaissances nouvelles aient été acquises à partir d'expérimentations animales n'est pas contesté ici. Beaucoup a été appris, en particulier en neuroanatomie mais comme le font remarquer Greek et Hansen (2012) "une partie de ce qui a été appris n'est pas transférable aux humains et une partie a été apprise

indépendamment des études animales” (p.3). S’il est clairement démontré que des connaissances nouvelles ont été rendues possibles par des expérimentations animales, surtout au 19<sup>e</sup> siècle, faut-il pour autant en déduire que l’expérimentation animale dans ce domaine est encore nécessaire au 21<sup>e</sup> siècle? Pas vraiment, car ce serait ignorer les bouleversements tant théoriques que technologiques survenus au cours des 25 dernières années. De plus, un tel argument ignorerait que des découvertes dans le domaine de la stimulation cérébrale comme ailleurs résultent en partie du hasard et de la sérendipité (Little et al. (2013) [20] Benabid et Torres (2012) [21]). Enfin, comme nous le verrons avec les travaux de Frank (2005 [22] dans la troisième partie, il est utile de resituer le problème dans une logique économique.

**Du point de vue mécanistique**, la DBS semble agir en stimulant des axones myélinisés locaux appartenant à un large réseau neuronal et en modulant des oscillations qui sont synchronisées de façon excessive dans la bande de fréquence beta (i.e., 13-30 Hz) selon un mécanisme qui n’est pas encore complètement élucidé comme Wichmann et DeLong l’ont modestement écrit en 2016. « Il est peu probable que la DBS restaure un fonctionnement normal chez des personnes atteintes de désordres moteurs. Il semblerait plutôt qu’elle remplace une activité anormale dans les noyaux gris centraux par une activité un peu plus acceptable qui contribue à restaurer une certaine fonctionnalité dans les réseaux neuronaux en aval » [23]. Par conséquent l’argument qui consiste à dire que nous n’aurions pas développé la DBS sans faire appel d’abord à des expérimentations animales pour comprendre les mécanismes de la DBS, là encore, n’est pas convaincant. En réalité, nous ignorons encore en partie les effets précis de la DBS en termes de mécanismes d’action. Munoz et al. (2016) [24] par exemple ont écrit que « les modèles précliniques basés sur des neurotoxines ont été des outils utiles pour comprendre certains mécanismes. En revanche, ils ne semblent pas refléter ce qui se produit dans la maladie de Parkinson et par conséquent ils sont inutiles pour développer de nouveaux traitements » (p.1). De fait, les modèles animaux comme le rongeur ou le primate non humain, qu’ils soient toxiques, cellulaires ou génétiques, ne récapitulent ni la nature lente, progressive et dégénérative de la maladie de Parkinson humaine (Van der Worp et al. (2010) [25]), ni les variations observées dans les phénotypes cliniques, ni même la nature fluctuante des symptômes (Blesa et Przedborski 2014 [26]), et donc, il est difficile d’imaginer que des expérimentations animales additionnelles représenteraient une stratégie appropriée pour concevoir et développer de nouveaux traitements par stimulation cérébrale dans la maladie de Parkinson. L’argument souvent utilisé qui consiste à dire que des réseaux nerveux similaires existent chez l’humain et l’animal n’est pas faux, mais il ne garantit en rien que ces réseaux sont recrutés de façon identique dans les deux espèces (Molnar et al. (2016) [28]). De plus, les recherches de Goulas et al. (2014) [29] comparant les connexions structurelles interrégionales des cerveaux de macaques et d’humains ont montré qu’au-delà des similarités dans la connectivité entre les deux espèces, à l’échelle macroscopique, un certain nombre de reconfigurations de type reconnexion ou expansion ont émergé au cours de l’évolution des primates et ces changements masquent les caractéristiques uniques du cerveau humain. En conclusion de cette première section on peut dire que demander plus d’expérimentation animale dans le domaine de la stimulation cérébrale ne repose pas sur des évidences robustes.

## **(II) Pourquoi les neurosciences computationnelles sont-elles une alternative crédible ?**

Dans le contexte actuel, le moment semble opportun pour intégrer les progrès technologiques, théoriques et computationnels récents.

**La première avancée** technologique vient de l’imagerie cérébrale et du génie biomédical. Hickey et Stacy (2016) [5] mentionnent les nouvelles électrodes de stimulation, la stimulation dite « adaptive » (en boucle fermée) de la DBS guidée par l’imagerie, l’imagerie interventionnelle en temps réel, l’imagerie par tenseur de diffusion *in vivo* chez l’humain. Ces avancées ont permis de visualiser et de valider les composantes des réseaux nerveux impliqués dans

les désordres cérébraux humains et de préciser les recouvrements ou redondances se produisant dans ces circuits (Weingarten et al, 2015 [32]).

**La deuxième avancée** technologique vient de l'informatique avec l'augmentation exponentielle de la puissance et de la vitesse de calcul qui doublent tous les deux ans environ comme l'avait prédit la loi de Moore en 1965. Ces nouvelles capacités, appliquées à des bases de données de taille grandissante et combinées à des capacités de stockage qui augmentent exponentiellement et des coûts de stockage qui diminuent, ont conduit Van Horn et Toga à écrire en 2014 [34] "la neuroimagerie humaine appartient désormais à la science du «big data» [34] (p. 2).

**La troisième avancée** significative vient des mathématiques et de la physique. Il s'avère que dans le cerveau les rythmes sont omniprésents (Thut et al. 2013 [36]). Ils sont connus depuis environ 100 ans (Little and Bestmann 2015 [37]), ils peuvent être décrits par leur fréquence, leur amplitude et leur phase et par conséquent (et c'est une information capitale) ils sont accessibles à la modélisation. Par exemple, Jirsa et al. (2010) [38] modélisent le cerveau comme un ensemble de réseaux dynamiques complexes et explorent les conséquences de la manipulation (virtuelle) de ces réseaux pour comprendre comment les désordres cérébraux peuvent survenir et comment, en jouant sur des effets de réseau on peut recouvrer un fonctionnement sain et « réparer » ces désordres.

La combinaison de ces avancées technologiques, théoriques et computationnelles a ouvert de nouvelles opportunités pour modéliser les réseaux nerveux chez des patients humains. Indéniablement, la modélisation computationnelle offre le **formalisme** permettant de « simplifier » des problèmes d'une très grande complexité et d'explorer, par exemple, comment des unités fonctionnelles regroupées en réseaux neuronaux réagissent en présence d'une stimulation exogène, ou d'explorer comment la stimulation d'un réseau spécifique interfère ou pas avec le comportement d'un sujet dans des conditions normales ou pathologiques (Little and Bestmann [37]). De plus, les réseaux nerveux sont décrits aujourd'hui sur le plan spatial, temporel et topologique (Betz et Bessett [39]).

Les modèles offrent également une **approche globale** (on pourrait dire holistique) de ce que le système peut produire en termes de dynamique dans différentes conditions (Wang et al. 2015 [41] (p. 192)). Ils fournissent la possibilité de comprendre dans quelles circonstances un circuit cérébral en santé bascule dans la pathologie et ouvrent la possibilité d'identifier les valeurs des paramètres de contrôle qui devront être modifiées pour rebasculer le système dans une zone non-pathologique. Ils fournissent des informations sur la façon dont la désynchronisation des oscillations émerge dans les réseaux neuronaux, c'est-à-dire comment les désordres cérébraux correspondent à une dérégulation des oscillations et comment une stimulation cérébrale thérapeutique peut moduler ces oscillations et les repositionner dans un espace « sain » (Modolo et al., 2011 [42]).

Les modèles offrent enfin l'opportunité de réaliser des **expériences virtuelles**. Ils permettent de tester un nombre restreint d'hypothèses pertinentes avec des expériences physiques réelles dont le nombre sera donc optimisé et réduit. « Aujourd'hui, l'amélioration du hardware de neurostimulation associée au guidage fourni par les modèles biophysiques fiables de l'activité du tissu cérébral doivent nous convaincre que le moment est venu de centrer nos efforts sur la recherche humaine pour produire de nouvelles thérapies de neuromodulation dans la maladie de Parkinson ». (Modolo et al. 2015 [42] (p. 2).

En conclusion de cette deuxième partie, on observera que le fossé entre un réseau cérébral humain et un réseau computationnel virtuel est profond mais il devient plus facile à combler car les modèles sont devenus plus réalistes sur le plan biologique et neurophysiologique. Ces modèles doivent être testés sur des sujets humains pour prendre en compte simultanément l'état fluctuant du cerveau de chaque patient et l'évolution de sa maladie ce que les modèles animaux moins adaptables (car cellulaire, toxique, ou génétique) et dépendants de

l'espèce animale choisie ne permettent pas de faire. Quels sont les freins qui ralentissent aujourd'hui le basculement entre le modèle animal et le modèle neurocomputationnel dans le domaine de la neuromodulation?

### (III) Discussion et conclusion

L'économiste Joshua Frank (2005) [22], décrit ces obstacles comme un phénomène de **blo-cage (lock-in)** qui peut être de nature institutionnelle ou comportementale. En bref, le blo-cage est associé à la prise de décision et correspond à la dominance d'un paradigme, d'une technologie, d'une méthode ou d'un produit non pas parce que le coût intrinsèque est bas ou que les performances sont bonnes, mais parce qu'il ou elle bénéficie d'une position domi-nante ou d'un rendement intéressant.

**Un premier blocage** provient de la méconnaissance des modèles neurocomputationnels qui sont récents alors que les modèles animaux sont bien connus. Bonate a écrit en 2014 [49] que « la plupart des gens ne comprennent pas ce qu'est un modèle, comment un modèle fonctionne, ce qui fait qu'un modèle est bon, et comment on peut évaluer un modèle » (p.417) [49]. Pour comprendre un modèle computationnel il faut un bagage minimum en ma-thématique, informatique, statistiques et physique ainsi que des explications didactiques claires. Il est important d'expliquer les forces et les limitations d'un modèle en termes simples, de dire comment les composantes d'un modèle reflètent une approximation de la réalité et quels aspects de cette réalité sont exclus du modèle à travers des hypothèses sim-plificatrices (Teufel and Fletcher [50]). Avoir une approche didactique et collégiale c'est ac-cepter de changer de culture, de changer d'opinions et, c'est réaliser que logique et raison ont peu à voir avec le changement car la plupart des opinions sont basées sur des croyances et non sur des faits (Bonate 2014 [49]. Et comme l'écrit Duhigg (2013) [53] il ne faut pas sous estimer la puissance des habitudes qui sont véritablement câblées dans notre cerveau et composent près de la moitié de nos décisions (Duhigg (2013) [53]). Selon Frank (2005) [22] ce blocage serait de nature comportementale. «Bien que les chercheurs possè-dent un héritage culturel, les nombreuses années d'étude et de formation que ces cher-cheurs doivent suivre créent un second héritage culturel dans lequel implicitement il est ac-cepté que la recherche animale est éthiquement acceptable et qu'elle est un moindre mal utile. Un chercheur dans un domaine précis utilisant des animaux est exposé surtout à des résultats d'études réalisées par d'autres chercheurs travaillant également sur des animaux et l'apprentissage de ce chercheur renforcera sans doute sa croyance dans ce type de re-cherche. Les chercheurs utilisant des animaux citent d'ailleurs plus facilement d'autres cher-cheurs utilisant des animaux plutôt que des recherches provenant d'approches alternatives. Ceci peut expliquer un auto-renforcement du système de croyances» (p.562-563) [22]. Il existe donc une inertie dans le système qui est plus marquée, selon l'auteur, dans la re-cherche utilisant les animaux que dans d'autres domaines. Pourquoi ? Parce que l'expérimentation animale est devenue une sorte de tradition, parce que certaines instances comme les comités d'éthique par exemple, ne sont pas toujours informés de la faible fiabilité des études animales et aussi parce que les études sur les animaux fournissent une protec-tion aux entreprises contre les problèmes légaux.

**Un deuxième blocage** est de nature économique et financière. Changer le modèle écono-mique de la DBS et passer d'un modèle animal à un modèle neurocomputationnel pour tes-ter les futurs traitements représente une rupture et une perte potentielle et significative de bénéfices dans le secteur très profitable du marché des dispositifs médicaux. La DBS est une chirurgie remboursée par les assurances sociales dans plusieurs pays. Le coût d'une DBS bilatérale est de 70 à 100,000 Dollars Ainsi pour 150 000 patients opérés aujourd'hui ceci représente 15 milliard de dollars. Une perte de bénéfice même temporaire est un risque peu acceptable pour les multinationales qui préfèrent généralement laisser les preuves de concept être financées par des agences publiques pour racheter ensuite les startups quand les bénéfices annoncés sont sécurisés. Ainsi la DBS basée sur le modèle animal peut conti-nuer à dominer le marché parce qu'elle continue à apporter un certain bénéfice ou rende-

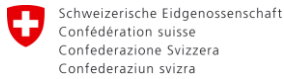
ment et que les risques sont limités. Ce blocage institutionnel bénéficie également aux entreprises qui élèvent les animaux, celles qui les testent, aux fournisseurs d'équipement, aux agences gouvernementales qui financent ces recherches et aux divers lobbies qui promeuvent la recherche sur les animaux (Frank (2005) [22]). A ceci il faut encore ajouter les aspects financiers qui se manifestent parfois par des conflits d'intérêt liés au fait qu'un certain nombre de scientifiques sont payés comme consultants par les industries du dispositif médical, qui financent également leurs recherches. Cette connivence entre la science et la finance n'est pas un problème en soi, mais cela peut en devenir un si des conflits d'intérêts ralentissent les innovations et privent les patients de traitements efficaces et moins invasifs en temps opportun.

**Enfin, un dernier obstacle** vient des multiples contraintes administratives, légales et politiques. Le processus de marquage CE pour les dispositifs médicaux est non seulement technique, mais aussi long et coûteux. Il existe des directives européennes qui sont en train d'être revues et modifiées actuellement mais en plus il y a des directives et des contraintes éthiques spécifiques pour chaque pays européen. Alim Louis Benabid, un pionnier de la DBS, admettait dans une interview récente que dans le contexte actuel il serait sans doute difficile de tester la DBS sur des sujets humains tellement ces contraintes sont nombreuses et complexes.

**Pour conclure**, j'ai tenté de montrer que pour la maladie de Parkinson les modèles neuro-computationnels réalistes sur le plan biologique et neurophysiologique peuvent constituer une alternative valide et fiable aux modèles animaux dans la mise au point de traitements innovants basés sur la stimulation électrique cérébrale. J'ai aussi tenté d'analyser les blocages qu'ils soient institutionnels ou comportementaux qui ralentissent la transition du modèle animal vers le modèle neurocomputationnel à visée médicale. Ces blocages seront dépassés si les communautés académiques, industrielles et politiques prennent conscience de ces blocages et décident d'agir en donnant plus de support et plus de visibilité aux approches alternatives pour tendre vers une médecine plus performante et plus individualisée.

# La procédure d'autorisation en matière d'expérimentation animale en Suisse

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 10e congrès spécialisé PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» le 9 mai 2017, Olten

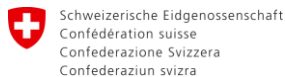


Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

## Définition de l'expérience sur les animaux (art. 3 LPA)

Toute intervention au cours de laquelle des animaux vivants sont utilisés pour:

- vérifier une hypothèse scientifique,
- vérifier les effets d'une mesure déterminée sur l'animal,
- tester une substance,
- prélever ou examiner des cellules, des organes ou des liquides organiques,
- obtenir ou reproduire des organismes étrangers à l'espèce,
- l'enseignement, la formation ou la formation continue.



Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

## L'expérimentation animale, définition

Type de recherche	But (art. 3)
66% Recherche fondamentale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vérifier une hypothèse scientifique</li> <li>• prélever ou examiner des cellules, des organes ou des liquides organiques</li> <li>• obtenir ou reproduire des organismes étrangers à l'espèce</li> </ul>
31% Etudes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tester une substance (attestation et évaluation de la relation dose-effet)</li> <li>• prélever ou examiner des cellules, des organes ou des liquides organiques</li> </ul>
Expériences réglementaires pour l'assurance-qualité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tester une substance: (attestation et évaluation de la relation dose-effet: médicament, vaccins, substances chimiques)</li> </ul>
3% Biologie expérimentale du comportement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• l'enseignement, la formation ou la formation continue</li> </ul>
Formation/enseignement (universités, gymnases, laboratoires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• l'enseignement, la formation ou la formation continue</li> </ul>



## Dilemme

Tout le monde veut

- des médicaments efficaces,
- être sûr de l'innocuité des produits chimiques et des substances actives.

Personne ne souhaite

- infliger douleur, anxiété, stress ou souffrance aux animaux d'expérience.

**Personne ne pratique volontiers des expériences sur les animaux!**

Toute expérience sur des animaux et toute détention d'animaux de laboratoire sont soumises à autorisation.

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017



## Méthodes de substitution (replaces)

- Opter pour des méthodes de substitution chaque fois que cela est possible.
- La recherche et le développement de méthodes de substitution est complexe et exige beaucoup de ressources pendant une durée assez longue.
- Il n'est pas possible d'envisager à court et à moyen terme la recherche sans expérimentation animale.

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017



## Reduce (réduire) et refine (améliorer)

Tant qu'il sera impossible de renoncer à l'expérimentation animale, je m'engagerai pour que:

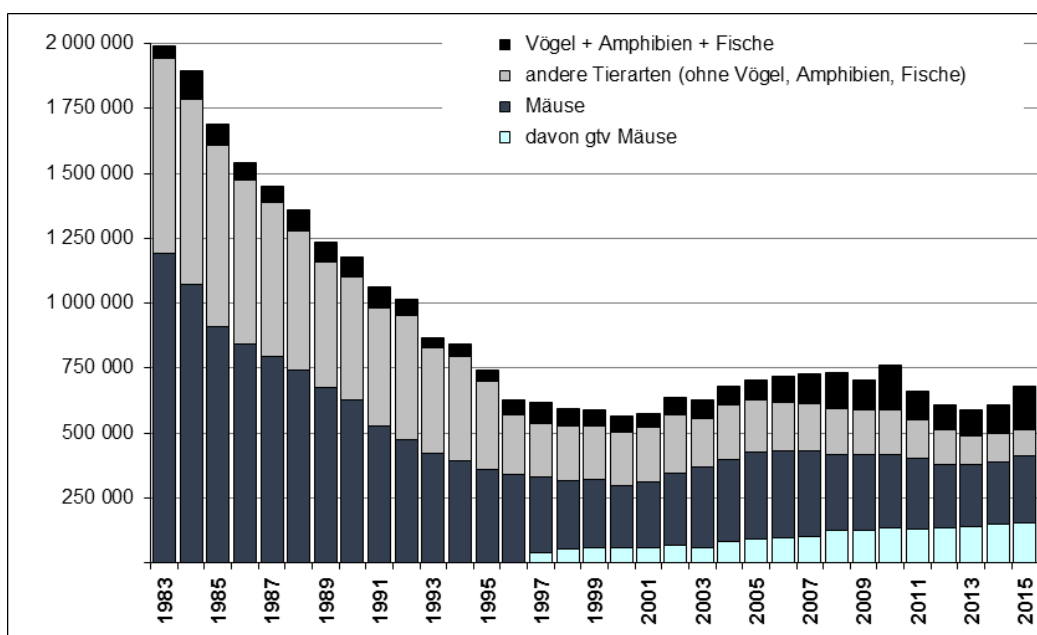
- Le nombre d'animaux utilisés soit le plus faible possible,
- Des contraintes inutiles soit évitées aux animaux impliqués dans la détention avant, pendant et après l'expérience.

Cela doit être assuré par la procédure d'autorisation et l'examen au cas par cas.

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Evolution des expériences animales



## Pesée des intérêt et degrés de gravité

- **Pesée des intérêts:** le bénéfice attendu doit être supérieur à la contrainte subie par les animaux.
- **Caractère indispensable:** effectuer des expériences contraignantes pour les animaux uniquement si elles sont absolument nécessaires pour les connaissances retirées et elles doivent être pratiquées avec le maximum de ménagement possible.
- **4 degrés de gravité (dg de 0 à 3)**
  - dg 0: 43% absence de contrainte
  - dg 1: 34% contrainte légère
  - dg 2: 21% contrainte moyenne
  - dg 3: 2 % contrainte sévère

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Degrés de gravité (dg)

dg	exemples
0	Amélioration des systèmes de détention des poules Enregistrements vidéos pour l'étude sur l'écornage des cabris Prélèvement d'organes pour les expériences in vitro
1	Expériences sous anesthésie complète suivies de l'euthanasie des animaux encore sous narcose Vaccins, euthanasie et prises de sang pour tester l'efficacité des vaccins
2	Recherche sur le diabète, le cancer, l'arthrite, le remplacement de l'articulation de la hanche
3	Recherche sur les douleurs chroniques, l'infarctus du myocarde, l'infarctus cérébral, les maladies auto-immunes

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

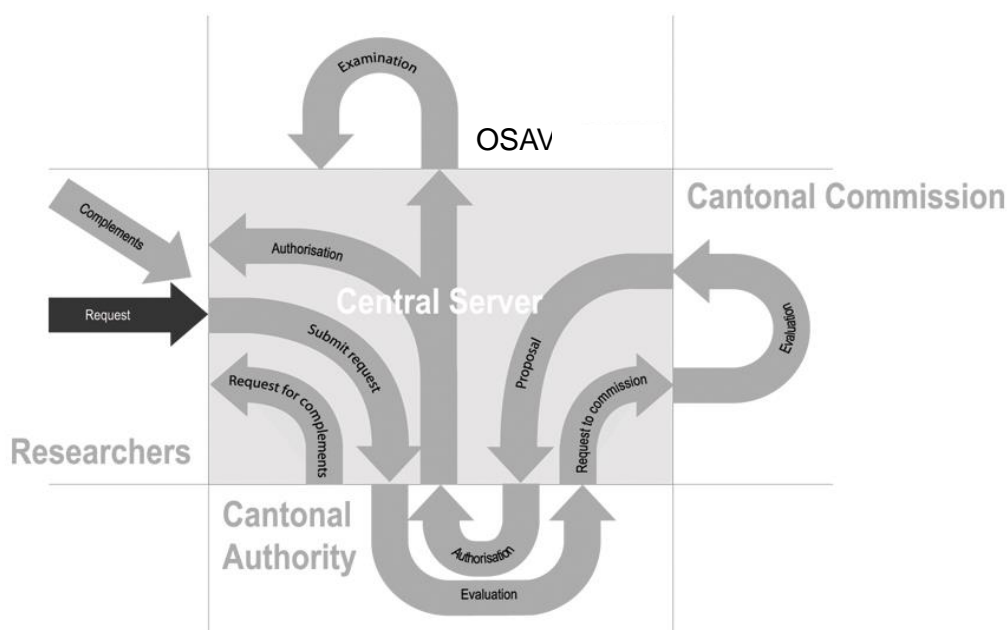
## Rapport du Conseil fédéral (1.07.2015) (en réponse au postulat 12.3660)

Le Conseil fédéral a identifié les champs d'action suivants:

- renforcer la recherche 3R
  - créer un centre national de compétences 3R (3RCC)
  - lancer la recherche en matière de méthodes 3R et de la validation de ces méthodes (=> 3RCC)
- développer des formations de base, qualifiante et continue pour chercheurs dans le domaine des 3R (=> 3RCC et hautes écoles)
- publier les informations concernant le domaine 3R et les résultats expérimentaux négatifs (=> 3RCC)
- créer la fonction «délégué à la protection des animaux» et l'inscrire dans l'ordonnance sur la protection des animaux (révision OPAn)
- planification des expériences: améliorer le flux d'informations (=> 3RCC)

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Demandes et autorisations



**Demande pour expérience sur animaux**Article 18 Loi sur la protection des animaux (LPA), article 141 Ordonnance sur la protection des animaux (OPAn),  
article 30 Ordonnance sur l'expérimentation animale (OExAn)

<b>5</b>	<b>INDICATIONS CONCERNANT LA METHODE</b> (Descriptions et remarques relatives aux ch. 51 - 58)
51.1	Vue d'ensemble du projet (schéma de l'expérience, aperçu de la méthode, le cas échéant, nom du modèle animal, déroulement du projet, le cas échéant, diagramme du déroulement, planification biométrique) (détails de la méthode sous chiffre 54)
51.2	Pertinence du choix de la méthode ou du modèle en exposant les particularités/ les avantages (art. 137 al. 3 OPAn)
51.3	Pertinence du choix des espèces animales et, le cas échéant, de l'utilisation d'animaux n'ayant pas été élevés à des fins expérimentales
54.3	Nombre d'animaux par expérience/série d'expériences: nombre de groupes (y compris toutes les variables, par ex. doses, durée, contrôles et indications sur l'échelonnement des expériences dans le temps conformément à l'art. 137 al. 4 let.c OPAn) et nombre d'animaux par lignée, par groupe, sexe des animaux
54.4	Justification du nombre d'animaux prévu par expérience/série d'expériences incl. l'analyse statistique des données (art. 137 al.4 OPAn)
<b>55</b>	<b>Evaluation de la méthode</b> (art. 137 al.3 OPAn)

## Etude Würbel et la demande pour expériences sur les animaux (Form-A)

L'étude Würbel coïncide avec les rubriques suivantes de la demande:

Etude Würbel		Form-A, rubrique(s)
<b>Validité de construit</b>	Validité scientifique	51.1, 51.2, 51.3, 55
<b>Validité interne</b>	Conception et réalisation de l'expérience	54.1-54.4
<b>Validité externe</b>	Comparaison avec d'autres groupes de recherche dans d'autres laboratoires	N'est pas contrôlée avec la demande d'autorisation

## Surveillance fédérale

### Vérification du formulaire A (Form-A):

- Limitation à l'indispensable
- Anesthésie et/ou autres analgésies
- Indications concernant les mesures diminuant la contrainte et critères d'interruption de l'expérience
- Surveillance du bien-être des animaux
- Destin des animaux après la fin de l'expérience, méthode de mise à mort
- Pondération des intérêts
- .....

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörger / 9.5.2017

## Constats et champs d'action

### Validité interne; conception et réalisation de l'expérience

- Délégué à la protection des animaux (AWO) pour les expériences dans les institutions où sont effectuées des expériences sur les animaux
- Cahier des charges: conseil proactif dès la planification de l'expérience en matière de bien-être des animaux et d'application des principes 3R.

**=> Inscrire la fonction de délégué à la protection des animaux (AWO) dans l'OPAn (révision 2017)**

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörger / 9.5.2017

## Constats et champs d'action

### Validité interne; conception et réalisation de l'expérience

- **Cursus biomédical:** pondérer davantage la conception de l'expérience, l'expressivité et les principes 3R dès le niveau bachelor dans ces filières d'études. La Conférence des recteurs des hautes écoles swissuniversities encourage cet enseignement par le biais du centre de compétences 3R.
- **Formation continue:** commissions cantonales de surveillance des expériences sur les animaux, organes d'exécution et délégués à la protection des animaux.  
=> évaluation des documents de la demande, limitation à l'indispensable, caractère approprié de l'évaluation stastique, etc.

### Optimiser la formation initiale, la formation continue et le perfectionnement

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Constats et champs d'action

### Validité de construit; validité scientifique

- Les instances d'encouragement de la recherche (par exemple, le FNS) vérifient l'état de l'art des projets de recherche
- Les connaissances très spécifiques au niveau expert manquent dans les commissions de surveillance des expériences sur les animaux et dans les autorités chargées d'octroyer une autorisation.  
=> Recourir au savoir expert des instances d'encouragement de la recherche comme base de décision.  
=> **Optimiser l'échange d'informations entre les instances d'encouragement de la recherche et les autorités chargées des autorisations**

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## Résumé

1. Créer un centre national de compétences 3 R
2. Inscrire la fonction de délégué à la protection des animaux (AWO) dans l'OPAn (révision 2017)
3. Intensifier la formation continue et le perfectionnement des chercheurs, des membres des commissions de surveillance des expériences sur les animaux, et des administrations chargées des autorisations
4. Etudier la conception de l'expérience et les principes 3R dès le niveau bachelor chez les étudiants dans les orientations «sciences de la vie»
5. Optimiser l'échange d'informations entre les instances d'encouragement de la recherche et les autorités chargées des autorisations

---

Das Bewilligungsverfahren für Tierversuche in der Schweiz – Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV  
Kaspar Jörgler / 9.5.2017

## **«Qualité insuffisante» - point de vue d'un membre d'une Commission sur l'expérimentation animale**

Vanessa Gerritsen, lic. jur., Directrice suppléante de Tier im Recht TIR et membre de la commission zurichoise de l'expérimentation animale à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

La Suisse est fière de son pôle de recherche, théâtre de la recherche de pointe et de sa loi sur la protection des animaux qui est exemplaire en la matière dans le monde entier, comme elle se plaît à le souligner. La procédure d'autorisation d'expériences impliquant des animaux serait particulièrement stricte; or, en y regardant de plus près, les efforts administratifs considérables qui sont déployés, n'empêchent toutefois pas que soient menés des projets de recherche discutables sur les plans de la législation sur la protection des animaux et de la science. En même temps, les chercheurs estiment que cette intervention administrative est pénible, ce qui se comprend parfaitement. C'est donc une situation qui n'est pas tenable sur le plan juridique, comme nous l'exposons ci-dessous.

La protection animale et la dignité des animaux sont inscrites dans la Constitution, ce qui les place au même rang que les droits fondamentaux et les autres objectifs de l'Etat; de ce fait, une intervention dans leur sphère de protection n'est admissible qu'en présence d'un intérêt d'ordre supérieur. Les projets de recherche impliquant des animaux sont par conséquent soumis à autorisation, cette dernière étant subordonnée à diverses conditions lorsqu'il s'agit d'expériences entraînant des contraintes pour les animaux concernés. Le principe de proportionnalité s'applique en tout premier lieu, il faut donc vérifier si cette expérience est appropriée et absolument nécessaire, voire indispensable pour atteindre le but de l'expérience. L'intérêt de l'expérience et de ses résultats doit être confronté aux contraintes subies par les animaux. Ce n'est que lorsque le bénéfice de l'expérience est nettement supérieur à la violation du bien-être et de la dignité de l'animal qu'une autorisation peut être accordée. Dans le cadre d'une procédure d'autorisation, outre quelques questions préliminaires sur la formation du personnel, l'infrastructure et les conditions générales, les trois niveaux du caractère approprié, de la nécessité et de la proportionnalité au sens strict sont à prendre en compte sur le plan juridique (pondération des intérêts). Le système actuel a échoué aux trois niveaux, ne permettant pas de remplir le mandat légal de lier les expériences animales au «caractère indispensable».

Un standard au niveau de la pondération des intérêts s'est établi au cours des années dans les pratiques de l'octroi d'autorisation pour les expériences sur les animaux; ce standard n'est plus remis sérieusement en question alors que la loi sur la protection des animaux réclame de remettre sans cesse en question et de renouveler la mise en regard des intérêts. De plus, cette dernière a subi en 2008 un changement notable en faveur des animaux du fait notamment de la concrétisation de la dignité de l'animal dans la loi sur la protection des animaux en vigueur. La Suisse d'ailleurs est à la traîne d'autres pays dans le domaine de la nécessité et de l'encouragement de méthodes de recherche alternatives. Les administrations cantonales s'en remettent à la Confédération qui à son tour attend que la communauté des chercheurs prenne cette thématique à bras le corps.

L'évaluation de la qualité et de l'expressivité des expériences sur les animaux en Suisse est au cœur de nos préoccupations. En effet, sur le plan juridique nous nous plaçons au niveau du caractère approprié. Pour des motifs purement pragmatiques, il n'est en général pas abordé au sein des autorités compétentes pour délivrer les autorisations pas plus qu'au sein des commissions sur l'expérimentation animale à la lumière de l'objectif visé à long terme, qui est toujours mis en avant comme justification dans la pondération des intérêts. On ne se pose pas la question de savoir si une souris frustrée est un point de départ utile à l'approfondissement des causes et des mécanismes des troubles dépressifs. A quelques rares exceptions près, la question du caractère approprié est remise en toute confiance entre



les mains de la personne qui a déposé la demande d'autorisation. Cela peut se comprendre dans le contexte d'une véritable avalanche de demandes. En dépit du nombre élevé de personnes chargées de traiter les demandes (rien qu'à Zurich, trois collaborateurs à l'office vétérinaire et onze membres de la commission d'évaluation des expériences sur les animaux sans oublier les délégués à la protection des animaux internes aux institutions), il est impossible dans la situation actuelle de mille nouvelles demandes annuelles, sans oublier les demandes de modification ou de complément, d'examiner dans le détail les questions de fond. Seuls quelques membres de la communauté des chercheurs affrontent ces questions et encore, de façon insuffisante. Comme les groupes de recherche se fient aux résultats obtenus au cours des années et de décennies écoulées, ils se plongent dans des thèmes de recherche nouveaux et passionnants, sans apparemment remettre fondamentalement en question leurs modèles et procédures.

Néanmoins, des dizaines de questions doivent être prises en compte en ce qui concerne le caractère approprié d'un modèle animal, questions auxquelles ni le demandeur et son équipe ni la commission ni encore les autorités compétentes pour délivrer les autorisations ne sont suffisamment équipés pour y répondre. Sachant qu'un animal ne sert que de modèle auxiliaire fragmentaire à une problématique complexe, l'importance de nombreux facteurs d'influence et de perturbation, (notamment manipulation, détention, environnement, anesthésie, analgésie, etc. n'a pas été suffisamment prise en compte lors de la planification de l'expérience et une partie en est tout simplement oubliée. La recherche de pointe suisse qui est si encensée recourt sans y regarder de plus près à des modèles établis dans le monde entier et n'exploite pas pleinement le potentiel de son esprit d'innovation. Le taux lamentable de transférabilité et de reproductibilité, contre lequel la concurrence étrangère n'est pas seule à devoir lutter, prouve à l'envi que la pratique actuelle est boiteuse.

A mon avis, la commission zurichoise de l'expérimentation animale fait un gros travail dans les 3R et dans le 1R (refinement ou amélioration). Dans le but de minimiser les contraintes pour les animaux, des experts provenant de divers horizons spécialisés s'efforcent d'affiner la planification de l'expérience sans en influencer l'objectif scientifique. La commission a toutefois échoué dans l'évaluation du caractère approprié et nécessaire d'expériences animales en ce qui concerne les objectifs d'expérience visés à long terme – cela dépasse peut-être les capacités d'une commission cantonale. Les deux études qui nous intéressent tout particulièrement aujourd'hui (Vogt et al. 2016; Reichlin et al. 2016) évoquent des lacunes qui ne concernent toutefois pas le caractère approprié des modèles animaux par rapport aux objectifs visés à long terme comme le développement du standard médical. On passe ici à un niveau plus fondamental, à savoir le caractère approprié du dispositif expérimental concret par rapport aux résultats visés directement. Les déficits mis au jour par les deux études sont aussi un problème à Zurich. Ils semblent appartenir à un système qui pendant des années n'a jamais sérieusement été remis en question. Mes observations m'ont amenée à la conclusion qu'il y a plusieurs raisons à ce que les commissions omettent fréquemment de jeter un regard critique sur des questions importantes pour la qualité de l'expérience:

1. Il y a une pratique bien établie. On fait «partout» comme ça. Les commissions ne connaissent pas autre chose: elles sont avant tout composées de chercheurs qui travaillent de la même manière. Des personnes externes sans expérience de recherche ne connaissent pas les points critiques.
2. A la différence de la recherche appliquée ou «orientée vers l'application», d'autres critères s'appliquent dans la recherche fondamentale. Cette dernière est moins rigoureuse en matière de dispositions traditionnelles régissant la qualité parce que ce type de recherche est bien plus ouvert et moins axé sur un objectif spécifique. D'une manière générale, on y tolère davantage de liberté créative.

3. Dans le cas de la déduction des tailles statistiques appropriées des échantillons, les commissions craignent l'augmentation du nombre d'animaux parce que, si l'on prend les choses au sérieux, les échantillons sont souvent trop petits. Un nombre d'animaux (trop) réduit est souvent préféré à des résultats plus solidement étayés, ce qui entraîne de la méfiance vis-à-vis des résultats escomptés de la recherche ou vis-à-vis des calculs statistiques.
4. La recherche biomédicale et plus précisément la recherche basée sur l'expérimentation animale contiennent de nombreux facteurs d'incertitude qui passent pour immanents à la recherche. On accepte qu'en dépit des standardisations dans des domaines sélectionnés, il y ait de nombreux éléments qui échappent au contrôle.

La recherche biomédicale telle qu'elle est pratiquée est en crise. Malgré les déficits mis au jour il y a déjà de nombreuses années (cf. Ioannidis JPA (2005), *Why Most Published Research Findings Are False*, in: PLoS Med 2(8): e124.) une mécanique paresseuse continue de tourner comme d'habitude. Les chercheurs, parties de ce système, ne se sentent pas responsables d'y changer fondamentalement quelque chose. Ni les institutions assurant le financement, ni les autorités, ni le monde politique ne se hasardent à évaluer la situation. La critique des lacunes ne concerne en l'occurrence que partiellement la recherche incluant des expériences sur les animaux, d'autres domaines de recherche sont également affectés de déficits qualitatifs. C'est suffisamment préoccupant au vu de l'utilisation non appropriée des immenses ressources investies dans cette recherche. Mais les lacunes sont particulièrement criantes dans le domaine de l'expérimentation animale, sachant que nous avons affaire ici avec des êtres vivants dont la législation suisse ordonne de protéger le bien-être et la dignité. Nous ne sommes pas à la hauteur de cette exigence si nous nous obstinons à ignorer les problèmes de qualité d'une branche toute entière.

Les deux études montrent que la Suisse en tant que pôle de recherche ne sort pas du lot pour la qualité de la recherche. La conséquence en est une avalanche de publications dont la valeur des résultats ne peut pas être évaluée, cependant que des acquis significatifs comme la protection du bien-être et de la dignité des animaux ne sont pas mis en œuvre alors qu'ils sont évoqués comme garants d'une orientation justifiée sur le plan éthique.

## **La Suisse n'a pas le droit de manquer le passage aux méthodes de substitution** – Quand la qualité des expériences animales fait l'objet de critiques, il est vraiment temps de miser sur la promotion, le développement et l'application des méthodes de substitution

Maya Graf, Conseillère nationale, Les Verts Suisses, membre de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture CSEC-CN, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Quand la qualité des expériences animales fait l'objet de critiques, il est vraiment temps de miser sur la promotion, le développement et l'application des méthodes de substitution. L'année passée, deux études, lancées grâce à diverses interpellations parlementaires que j'avais introduites ont attesté une qualité et une expressivité insuffisantes aux expériences sur des animaux effectuées en Suisse (publications spécialisées PLOS Biology et PLOS ONE). Des études semblables dans d'autres pays étaient arrivées aux mêmes conclusions. En tant que femme politique de l'éducation et de la science, qui tous les quatre ans s'engage pour obtenir davantage de ressources pour le domaine FRI (formation, recherche et innovation), je constate à mon grand effroi comment chaque année plus de 100 millions de francs sont injectés dans l'expérimentation animale pratiquée auprès de nos hautes écoles (tandis que ce sont tout juste quelques centaines de milliers de francs pour les 3 R). Le gain de connaissances, raison d'être de la recherche et traditionnellement invoqué pour justifier l'expérimentation animale, est mis à mal par ces lacunes attestées sur le plan scientifique. Je suis très heureuse que la PSA (que je remercie au passage) ait organisé un congrès spécialisé dédié à ces questions brûlantes, qui permet d'ouvrir la discussion absolument urgente et nécessaire aux milieux scientifiques et spécialisés pour que les méthodes de substitution à l'expérience animale deviennent enfin le standard scientifique. Nous en avons besoin pour que la Suisse soit un pôle de recherche à la pointe de l'innovation; il ne doit pas être sourd aux messages du temps et il doit encourager enfin massivement le passage aux méthodes de substitution à l'expérimentation animale qui doivent devenir la norme.

Les déficits de la qualité scientifique et de l'expressivité des expériences sur les animaux doivent également avoir des conséquences sur le plan politique. Ces études doivent avoir pour conséquence un changement de mentalité pour passer à l'encouragement intensif des 3R et un renforcement du développement et de l'implémentation de méthodes de substitution. Les technologies ne se fondant pas sur l'expérimentation animale sont souvent plus solides au niveau scientifique et plus facilement transposables à l'être humain que celles résultant de l'expérimentation animale. Il est prouvé que les méthodes de substitution sont rapides, moins chères et fiables ainsi que fortement innovantes (par exemple, bio-impression tridimensionnelle, puces multi-organes).

Par ailleurs, ces nouvelles connaissances rendent indispensables une évaluation et une analyse régulières de la qualité scientifique et de l'expressivité des expériences sur les animaux – dans le sens d'une assurance qualité permanente des expériences financées par les revenus fiscaux, sans oublier la publication périodique des résultats de ces contrôles de qualité.

Grâce à un mandat du Parlement (postulat 12.3660 CSEC-CN «Avenir de la Fondation Recherches 3R et méthodes de substitution à l'expérimentation animale»), le Conseil fédéral, et plus précisément l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) de concert avec le Secrétariat d'Etat à la formation, à la recherche et à l'innovation (SEFRI) ont chargé swissuniversities - la Conférence des recteurs des hautes écoles suisses - d'élaborer un concept, désormais disponible, pour la création d'un centre national de compétences 3R (extrait de la réponse du Conseil fédéral le 15 février 2017 à mon interpellation 16.4121 «Expériences sur animaux. Mieux prendre en compte les méthodes de substitution durant la formation»). Ce centre permettra d'atteindre les objectifs suivants:

- Les hautes écoles doivent accorder dès le bachelor, en particulier dans les sciences biomédicales, plus de place à la problématique du «recours à l'expérimentation animale dans la recherche» et les principes 3R doivent être ancrés et propagés dans la recherche et la formation.
- Dans le domaine de l'expérimentation animale, la formation des scientifiques, des membres des commissions chargées de l'expérimentation animale et des autorités d'exécution compétentes doit être intensifiée (procédure scientifique correcte lors de la planification des expériences ou évaluation des critères au moment de l'examen des documents joints à la demande, par ex.).
- Il convient d'établir et d'instaurer, à l'échelle suisse, l'échange d'informations, les développements et les stratégies de promotion en matière de 3R. Le centre de compétences 3R devrait notamment encourager les échanges de fond entre les scientifiques et les institutions de recherche aux niveaux national et international, mettre en réseau les acteurs impliqués dans la recherche sur les 3R et encourager les dialogues entre eux.
- Il faut combler les lacunes de connaissances dans tous les domaines des 3R, lancer et promouvoir les projets de recherche, en particulier les développements méthodologiques.
- Une demande de soutien financier au centre national de compétences 3R au sens de l'article 15 de la loi fédérale sur l'encouragement de la recherche et de l'innovation (RS 420.1) devrait être déposée auprès du SEFRI au cours du premier trimestre 2017. Le Département fédéral de l'économie, de la formation et de la recherche devrait se prononcer sur la demande fin 2017. La Confédération devrait pouvoir apporter un soutien au centre national de compétences 3R au moyen des fonds de recherche existants. Cette somme est de 3,5 millions de francs pour la période 2017-2020.
- Le Conseil fédéral a par ailleurs planifié des rapports appropriés sur la mise en œuvre des principes 3R dans la pratique de promotion du Fonds national suisse.
- Dans la révision en cours de l'ordonnance sur la protection des animaux, on a prévu une règle selon laquelle chaque institut ou laboratoire qui réalise des expériences sur des animaux est tenu de désigner un délégué à la protection des animaux dans l'expérimentation animale. Sa tâche est d'apporter son aide à la mise en œuvre des dispositions sur la protection des animaux et de promouvoir l'application des principes 3R en fournissant des conseils et en prenant l'initiative d'informer les scientifiques lors de la planification de l'expérience.

La Confédération n'a jusqu'ici pas utilisé, ou ne l'a mobilisé que de manière insuffisante, le potentiel scientifique et économique des méthodes de substitution. En misant exclusivement sur une technologie obsolète et très coûteuse des expériences sur les animaux par ses investissements et ses recherches, la Suisse court le danger de rater le train de ces technologies d'avenir. En même temps, le nombre d'animaux d'expériences ne cesse de croître (de 150 000 en 2000 à 409 000 animaux en 2015, soit une croissance de 172 %) pour la recherche fondamentale pratiquée dans les hautes écoles universitaires, polytechniques et spécialisées, qui toutes bénéficient du soutien public. Au vu des déficits constatés en matière de qualité scientifique et d'expressivité des expériences sur les animaux, renforcer l'encouragement des méthodes de substitution en Suisse et d'un pôle de recherche innovant, voilà la seule issue possible.

J'ai introduit une motion pendant la session de printemps 2017 (17.3240 « Faire de la Suisse un pôle de recherche à la pointe de l'innovation grâce aux méthodes qui remplacent les expériences sur les animaux »). Une modification de la loi doit garantir un remplacement progressif de l'expérimentation animale par des méthodes de substitution. Il faut y consentir autant de ressources financières qu'à l'élaboration de méthodes de recherche dont l'objectif est de réduire le nombre d'animaux d'expérience ou les contraintes qu'ils subissent. De plus,

la Confédération doit informer régulièrement sur les investissements et les progrès réalisés dans ces trois branches de recherche.

# Des micro-tissus aux systèmes microphysiologiques: occasions de réduire le nombre d'expériences animales

Dr Jens Kelm, Directeur Technologie et co-fondateur d'InSphero AG, Schlieren, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

**Les tests basés sur les cellules** font désormais partie intégrante de la recherche et du développement des médicaments pour leur caractère prédictif des réactions *in vivo* aux substances biologiques et chimiques. Les cellules sont utilisées d'un bout à l'autre de la chaîne de développement comme système de contrôle: (i) validation de l'objectif du médicament, (ii) organisation du screening primaire et secondaire (iii) optimisation des structures principales et (iv) caractérisation toxicologique. La technologie selon le standard actuel est basée sur la culture de cellules de mammifères, soit des cellules primaires soit des lignées cellulaires, en monocouches dans des conteneurs en plastique. En vue d'obtenir toutefois un bénéfice maximum des cultures cellulaires *in vitro* sur le plan de la diminution des risques pour les médicaments, les cellules doivent être maintenues dans un format qui reflète le mieux possible les fonctionnalités cellulaires *in vivo*, animales ou humaines. Les technologies qui permettent la communication directe de cellule à cellule et intertissulaire sont essentielles pour améliorer encore la valeur des modèles *in vitro*. Par conséquent, **les modèles avancés 3D de cultures cellulaires accélèrent leur marche d'autant plus que le développement de nouveaux produits thérapeutiques a un coût élevé en temps et en argent qui bénéficie d'une diminution plus performante des risques des médicaments.** Avec cet objectif, des stratégies évolutives compatibles avec l'automatisation dans le génie tissulaire sont exploitées pour encore améliorer la force prédictive des tests basés sur les cellules. Mieux les modèles *in vitro* refléteront la réaction du patient au médicament, moins d'animaux seront nécessaires pour la caractérisation du composé. A cet égard, les technologies de cultures cellulaires 3D combinées avec des concepts microphysiologiques body on a chip ont le potentiel de débloquent des concepts de recherche et de développement en médicaments complètement basés sur l'homme.

# Dialyse magnétique: de la conception à l'application

Dr Inge K. Herrmann (représentée par Dr Nils Bohmer), Laboratoire fédéral d'essai des matériaux et de recherche, EMPA, St-Gall, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

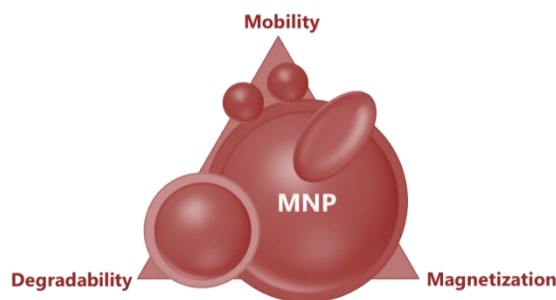
Éliminer directement des agents pathogènes dans le sang est intéressant pour soigner plusieurs maladies y compris les septicémies et les maladies auto-immunes. Le nettoyage du sang basé sur la séparation magnétique est particulièrement indiqué lorsqu'il s'agit de composés au poids moléculaire élevé où les systèmes traditionnels de nettoyage du sang (dialyse, hémoadsorption) [1] ne sont pas très performants. Néanmoins, en dépit de résultats prometteurs des tests *in vitro* et *in vivo*, la transposition de ce processus dans le traitement clinique ne peut pas s'effectuer directement [1-3].

En effet, les phénomènes les plus préoccupants comprennent le risque que des particules échappent à la séparation magnétique, entraînant des effets secondaires indésirables (à court et à long terme), ainsi que la nécessité d'identifier au préalable l'agent pathogène responsable de la maladie.

Cette présentation va exposer une stratégie sur la manière d'évaluer des risques potentiels associés au processus, de pair avec les résultats d'une étude globale d'étude des risques [4]. Nous présenterons une sélection de modèles *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*, avec leurs avantages et inconvénients. Nous montrerons également quelques modifications du processus et d'optimisations des porteurs (illustration 1) permettant de surmonter la majorité des risques et d'aboutir à un rapport favorable risque-avantage.

Ensuite, nous proposerons une approche radicalement nouvelle pour exploiter le potentiel théranostique du processus de nettoyage magnétique du sang. Par la même occasion, nous montrerons l'assemblage d'un agent de capture magnétique qui permet de capturer et d'isoler rapidement un vaste éventail de bactéries pathogènes sans devoir les identifier au préalable.

En conclusion, il y aura une feuille de route pour l'aspect translationnel clinique de cette approche et une discussion détaillée portant sur la faisabilité des modèles *in vitro* et *ex vivo*.



**Illustration 1:** optimisation des agents de capture magnétique sur la base de la mobilité, la magnétisation et la dégradabilité.

1. Herrmann IK, Urner M, Graf S *et al.*, Endotoxin Removal by Magnetic Separation-Based Blood Purification, *Advanced Healthcare Materials*, 2(6), 829-825, 2013.
2. Herrmann IK, Schlegel A, Graf R *et al.*, Nanomagnet-based removal of lead and digoxin from living rats, *Nanoscale*, 5, 8718-8723, 2013.
3. I.K. Herrmann, A. Schlegel, R. Graf *et al.*, Magnetic Separation-Based Blood Purification: A Promising New Approach for the Removal of Disease-causing Compounds, *Journal of Nanobiotechnology*, 13:49, 2015.
4. Herrmann IK, Beck-Schimmer B, Schumacher CM *et al.*, In vivo Risk Evaluation of Carbon-Coated Iron Carbide Nanoparticles based on Short- and Long-Term Exposure Scenarios, *Nanomedicine*, accepted, 2016.

## Mise en œuvre des 3R – c'est l'argent le problème?

Prof. Dr Thorsten Buch, Directeur de l'Institut pour l'étude des animaux de laboratoire de l'Université de Zurich, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Le travail avec des animaux, du protozoaire le plus élémentaire jusqu'au mammifère fait actuellement l'objet du processus cognitif scientifique sous différentes formes; depuis toujours, il a été et il est en butte à de nombreuses critiques. Afin de comprendre la mise en œuvre des 3R dans la recherche, un inventaire des différentes approches expérimentales s'impose. La recherche impliquant des animaux porte sur 1) la recherche sur les bases physiologiques, anatomiques ou comportementales; le gain de connaissances, qui n'est pas suivi automatiquement de leur application, est au premier plan (recherche fondamentale) ou sur 2) la recherche sur la physiologie, l'anatomie ou le comportement dans le contexte d'une problématique définie et d'un aspect d'application concrète, souvent un problème médical et des approches de solutions potentielles comme le diagnostic et le traitement (recherche appliquée). En l'occurrence, la recherche impliquant des animaux vise les connaissances a) de l'espèce animale utilisée dans la recherche, b) de la translation à d'autres espèces animales et éventuellement représentatives pour de grands groupes d'animaux (notamment les mammifères, les vertébrés) et c) de la translation au sens anthropocentrique, fréquemment utilisé, c'est-à-dire la possibilité de transposer à l'être humain. Dans les cas b) et c) le caractère translationnel des résultats sur des espèces cibles (différentes) doit être solidement étayé sur le plan scientifique. En outre, il faut toujours distinguer entre expériences animales contraignantes et non contraignantes.

Indépendamment des objectifs définis de la recherche, limiter au maximum la souffrance de l'animal d'expérience et respecter sa dignité est un standard impératif. Il s'agit ici d'effectuer l'expérience sur l'animal de la manière la plus humaine possible. Le principe directeur de ce que l'on appelle les 3R s'est imposé pour réduire la souffrance des animaux; il se fonde sur un concept formulé par les chercheurs en 1959 par Russell et Burch, sous le titre *The Principles of Humane Experimental Technique* (les principes d'une technique expérimentale conforme à l'éthique). Les 3R signifient *replac*e, *reduc*e, *refine*, c'est-à-dire en français remplacer, réduire, améliorer.

*Replac*e signifie remplacer les expérimentations animales par les méthodes de substitution (qui peuvent consister à expérimenter avec d'autres animaux qui souffrent moins ou pas du tout), *reduc*e signifie réduire le nombre d'animaux nécessaires et *refine* décrit la diminution des contraintes et l'amélioration de la situation dans laquelle vivent les animaux. L'application du principe des 3R fait partie depuis longtemps de l'étude des animaux de laboratoire; au cours des dernières années, il a été intégré de manière croissante dans les lois nationales et internationales.

En ce qui concerne les raisons de pratiquer des expériences sur les animaux, nous avons les approches d'implémentation principales qui sont celles des 3R et des possibilités spécifiques selon l'orientation de la recherche. Lorsqu'on se penche sur des processus généraux du vivant, il faudrait dans la mesure du possible se limiter aux animaux qui n'ont que peu ou pas conscience de la douleur. Mais ce n'est pas possible dans la recherche qui a pour but de comprendre la physiologie, l'anatomie ou le comportement d'une espèce animale définie. Dans le cas des recherches translationnelles, il faut choisir parmi les espèces appropriées du modèle, celles qui ont la plus faible capacité de souffrir. Le choix est souvent limité si les résultats de la recherche doivent être applicables à l'être humain. Un *replac*ement n'entre en ligne de compte que si les méthodes de substitution permettent de répondre à la problématique spécifiquement conçue pour cette espèce animale. Dans l'esprit du *replac*ement, on peut souvent procéder à de premières étapes de l'expérience *in vitro* ou *in silico*; ce n'est



qu'une fois les résultats visés solidement étayés que leur vérification doit impérativement être opérée sur un organisme animal vivant.

La recherche en médecine vétérinaire est pratiquée sur l'animal en faveur de l'animal, ce qui restreint assez fortement le *replacement*, étant donné que de nombreuses maladies sont typiques de certaines espèces, voire uniquement de certaines races d'une espèce animale. La majeure partie des considérations se réfère toutefois aux expériences qui ont pour but des gains de connaissances médicales applicables à l'être humain. Tout au long de son histoire séculaire, ce type de recherche a toujours été confrontée à la question de savoir quelles connaissances sont transférables sur l'homme. Une base légale solide pour l'expérimentation animale translationnelle existe depuis les procès de Nuremberg (1947), où pour la première fois ont été fixés des principes pour les expériences pratiquées sur les êtres humains. Ce code éthique était un des aboutissements des procès contre les médecins qui étaient jugés par un tribunal militaire américain pour crimes contre l'humanité commis pendant le régime national-socialiste. L'Association médicale mondiale a adopté en 1964 les Principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche biomédicale sur l'être humain, qui est contraignante dans le monde entier sous le nom de «Déclaration d'Helsinki». Elle détermine qu'avant toute expérience avec des êtres humains, toutes les expériences y compris sur l'animal doivent avoir été réalisées pour éviter la mise en danger de l'être humain. Au cours des années suivantes, l'expérimentation animale s'est muée en standard pour la recherche translationnelle. Tandis qu'il y a de nombreux exemples de gains effectifs de connaissances grâce aux expériences sur les animaux, les opposants à l'expérimentation animale trouvent régulièrement des contre-exemples isolés. La limitation stricte sur les plans éthique et légal imposée à l'expérimentation sur l'être humain explique clairement pourquoi les expériences sur les animaux sont si importantes pour la recherche translationnelle!

Le but des 3R étant de rendre possible la recherche (translationnelle) tout en diminuant la souffrance des animaux impliqués, ils jouent dans cette délicate constellation un rôle important. Si nous examinons les 3R à la lumière de cette orientation de la recherche, nous avons des exemples de *replacement* sous forme de modèles informatisés ou de techniques *in vitro* comme les cultures de cellules ou de tissus semblables aux organes de l'être humain. Les techniques d'imagerie modernes permettent la *reduction*, car on peut répéter l'observation des processus sur le même animal et enfin, le *refinement* englobe l'amélioration des méthodes de la recherche scientifique, l'élevage et la détention des animaux ainsi que les soins et le traitement des animaux d'expérience. L'application dans la recherche translationnelle des 3R réunis permet d'éviter ou de minimiser souffrance, douleurs, anxiété, stress et dommages. Autre effet positif: l'expressivité des expérimentations animales est renforcée si les mesures sont effectuées sur des animaux qui souffrent moins. Un aspect supplémentaire essentiel de *reduce* serait l'utilisation parallèle d'animaux d'expérience pour vérifier diverses hypothèses; l'étude des animaux de laboratoire a assuré un rôle de précurseur, l'introduction du système *Animatch* à l'Université de Zurich a déjà commencé (avec l'option de l'étendre à toutes les institutions suisses). Le système permet de se partager des organes ou des animaux qui ne sont pas utilisés dans le cadre d'une expérience.

Comment alors pouvons-nous encourager encore davantage les 3R par rapport aux résultats déjà obtenus? Faut-il plus d'argent pour soutenir l'application des 3R en Suisse? Les ressources consenties par la Confédération dans le cadre des 3R en vue d'améliorer le bien-être animal (c'est-à-dire les subventions pour la Fondation 3R) s'élèvent à une petite subvention au FNS. Il y a à première vue une véritable disproportion. Le financement d'un projet de recherche 3R pour chacun des 3R par an correspondant à un montant octroyé au FNS dépasserait nettement les sommes accordées à la Fondation 3R jusqu'à présent. Nous pouvons toutefois partir de l'hypothèse que les projets financés dans le cadre du FNS ou ailleurs introduisent fréquemment des améliorations du bien-être animal dans l'esprit des 3R. Des règles claires pourraient remédier au manque de transparence. La mise en œuvre des 3R pourrait devenir partie intégrante d'une demande d'autorisation et des rapports de recherche en biomédecine présentés par le FNS. Il faudrait clairement prouver pourquoi les expé-

riences envisagées suivent les principes des 3R. En outre, les projets où différents groupes utilisent la même expérience sur les animaux (toute souffrance égale par ailleurs) pourraient recevoir un bonus. Ce serait bénéfique pour la coopération en matière d'expérimentation animale. On pourrait même envisager un modèle où l'encouragement de la recherche et la demande d'expérimentation animale soient liés, ce qui aurait pour avantage d'éviter les situations où les fonds ont été consentis, mais l'expérience ne peut pas être réalisée en raison de l'absence d'autorisation, notamment à cause d'une pondération négative des intérêts.

Passons maintenant aux champs de recherche 3R pour avoir une vue d'ensemble des projets méritant d'être encouragés ce qui donnera une idée des besoins financiers. Dans le domaine du *replacement* des expériences translationnelles, ce serait certainement les modèles informatiques, les nouvelles méthodes Omics, des cultures cellulaires améliorées, un diagnostic humain de meilleure qualité et dans des cas spéciaux, des études en phase 0. Quelques méthodes seulement sont considérées comme méthodes 3R directes et, lorsqu'elles bénéficient d'un soutien, elles sont financées par d'autres sources. Ce serait certainement utile qu'au niveau industriel, universitaire et du NFS on procède à un inventaire du nombre d'animaux qui sont épargnés par ces récents développements. Un modèle comme celui discuté ci-dessus pourrait être proposé dans les demandes de recherche en incorporant la problématique des 3R.

Dans le domaine de la *reduction* du nombre d'animaux, l'imagerie in vivo ouvre des perspectives intéressantes: fluorescence, luminescence, IRM, et TDM contribuent aujourd'hui dans de nombreux systèmes d'expériences à pouvoir suivre des animaux sur la durée sans devoir mettre à mort des cohortes entières. Malheureusement, l'acquisition, la maintenance et l'utilisation de ces instruments sont très coûteuses. Alors que la portée des procédures modernes d'imagerie est manifeste, le soutien financier est encore insuffisant; il devrait par exemple offrir un bonus clairement défini pour les demandes de recherche qui utilisent ce type de procédés ou un soutien financier suffisant pour les core-units attestés avec du personnel formé. Les travaux de recherche qui désormais établissent une corrélation dans l'imagerie entre la progression d'une maladie et les données humaines (et autrefois issues de l'expérimentation animale) doivent absolument bénéficier d'un soutien. La réduction du nombre d'animaux peut être obtenue justement dans l'élevage d'animaux transgénique grâce à des procédés optimisés d'élevage et de cryoconservation. L'encouragement nécessaire au développement du logiciel fait défaut et la cryoconservation ne bénéficie de soutien financier que dans quelques rares institutions. La réduction peut aussi être obtenue grâce à l'optimisation de la planification de l'expérience, mais encore mieux à travers une amélioration de la formation et un soutien clairement ciblé. L'apprentissage des méthodes statistiques nécessaires et de la conception de l'expérience doivent occuper davantage de place dans la formation initiale et continue. L'étude des animaux de laboratoire a ici aussi joué un rôle de précurseur en informant sur les méthodes des 3R sur leurs sites internet, à travers le Swiss3RNetwork et Twitter. Une collaboration entre Swiss3RNetwork et le journal en ligne ScienceMatters rend possible la publication de 20 observations pertinentes pour les 3R. Aujourd'hui déjà, l'introduction aux 3R fait partie des études dans la filière bachelor biologie/biomédecine, assortie de discussions concrètes sur l'éthique animale. Les personnes effectuant les expériences apprennent comment réduire le nombre d'animaux dans les nouveaux cours spécialisés de conception d'expérience /power calculation et planification d'élevage.

Quand on parle de soutien financier direct des 3R, c'est dans le domaine du *refinement* que l'on pourra obtenir le plus à court terme pour le bien-être des animaux. Le nombre des expériences très différentes au niveau méthodologique qui sont menées dans le cadre de la recherche fondamentale et translationnelle est grand et il faudrait aspirer à une optimisation en ce qui concerne le bien-être animal. C'est une tâche dont il ne faudrait pas sous-estimer l'ampleur. Quelle anesthésie et quelle analgésie peuvent être utilisées par le chercheur pour une expérience définie sans influencer les résultats de l'expérience? Répondre à cette question apparemment si simple est difficile dans de nombreux cas.

En conclusion, le rôle de délégués à la protection animale compétents dans les institutions pratiquant la recherche ne doit pas être oublié. Ils exercent non seulement une fonction de contrôle qui n'est pas suffisamment valorisée, mais ils aident les chercheurs en amont d'une expérience pour trouver la meilleure solution pour le bien-être animal. La diversité des scénarios d'expériences possibles en fait un grand défi et requiert du temps lorsque cela ne se résume pas à cocher des points standards. La même chose vaut du reste aussi pour les membres des commissions d'expériences sur les animaux. La taille et la composition de ces commissions pour permettre un processus d'évaluation conforme aux principes des 3R.

En résumé, on peut partir d'un gros besoin de financement pour la mise en œuvre des 3R dans les institutions suisses de recherche. Les charges financières exactes sont difficiles à chiffrer, parce que beaucoup d'argent est déjà utilisé de façon cachée dans les demandes de recherche, mais aussi à travers les postes consacrés aux 3R dans les institutions de recherche. D'autres améliorations tant au niveau de l'encouragement fédéral de la recherche qu'au niveau des institutions de recherche et de formation semblent possibles. On a besoin de ressources pour améliorer la recherche non-invasive sur l'être humain et contourner ainsi les expériences animales translationnelles. Il faut des ressources pour optimiser les expériences animales dans l'esprit des 3R, si elles sont absolument indispensables. Enfin, il faut des ressources pour encourager l'application des 3R dans les institutions de recherche et pour l'enseignement, la formation des nouveaux chercheurs et la formation continue des chercheurs déjà en activité.

Bref, on peut dire qu'au cours des dernières décennies depuis la publication du concept des 3R par W. M. S. Russell et R. L. Burch sur la base d'une application conséquente des 3R dans les institutions de recherche, on a déjà fait beaucoup pour le bien-être animal. Mais c'est justement parce que les problèmes patents, souvent «simples» sont déjà résolus, que nous avons besoin d'autres ressources pour améliorer de manière ciblée le bien-être animal dans la recherche en s'attaquant aux problématiques complexes encore irrésolues et être ainsi à la hauteur du concept des 3R.

# Refinement – le R passé à la trappe?

Prof. Dr Margarete Arras, méd. vét. dipl. ECLAM, Université de Zurich, Division of Surgical Research, University Hospital Zurich, Département of Surgery, à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

## Le 3<sup>e</sup> R, état des lieux

La recherche avec expérimentation animale est avant tout axée sur l'être humain. Cela se trouve notamment à la rubrique 63 de la demande d'autorisation (pondération des intérêts), à savoir, l'appréciation du bénéfice escompté pour l'être humain par rapport aux inconvénients qui en résultent pour le bien de l'animal. Le bénéfice pour l'être humain est le résultat de l'objectif principal à long terme et de l'objectif concret à court terme de la recherche, exposé au début de la demande aux rubriques 44.1 et 44.2.

Nous avons donc un face à face des objectifs fixés par l'être humain et des objectifs pour les animaux, notamment la protection animale, définis par les 3R dans l'expérimentation animale. Le dernier des trois R (refinement, c'est-à-dire amélioration) privilégie l'animal et l'influence sur son bien-être en visant d'affiner et d'améliorer les méthodes pour diminuer les contraintes imposées aux animaux d'expérience. Par définition, le «refinement» (l'amélioration) est axé sur l'animal, sa vie, son quotidien, son bien-être et sa santé pendant l'hébergement et au cours de l'expérience.

Amélioration et affinement des expériences découlent souvent des progrès réalisés dans la recherche, notamment en poursuivant le développement des méthodes. Cependant, d'une part, ces améliorations ne sont toutefois que difficilement quantifiables ou visibles de l'extérieur étant donné qu'elles sont fréquemment noyées dans la présentation de l'objectif de l'expérience pour l'être humain, et, d'autre part, les chercheurs ne sont souvent pas conscients de leur importance pour l'animal.

Du côté de la recherche, les chercheurs procèdent eux aussi à des modifications dans les expériences et la détention en vue d'améliorer les conditions de vie des animaux. Vu que ces adaptations ne doivent pas corrompre l'expérience biomédicale ou de recherche fondamentale (ou l'approche choisie), ces changements en faveur des animaux sont subordonnés à l'objectif autorisé qui est à la base de l'expérimentation. Un traitement rigoureux d'une problématique scientifique qui tient simultanément compte de la protection animale reste si difficile à réaliser dans le cadre d'un projet de recherche biomédical ou relevant de la recherche fondamentale que cela passe au second plan. En d'autres termes: les chercheurs doivent en premier lieu se concentrer sur l'objectif de leur domaine et de leurs hypothèses de recherche, tel qu'il est visé et a également été autorisé. Une des conséquences en est que les améliorations pertinentes pour la protection animale ne sont ni décrites ni publiées et n'ont donc aucun impact externe ni pertinence.

Il faut en outre avoir à l'esprit l'aspect potentiellement contre-productif des mesures d'amélioration appliquées avec de bonnes intentions, étant donné que les besoins et le comportement des animaux ne sont pas ou mal connus ou encore tout simplement pas compris. Cela concerne tout particulièrement des espèces comme les souris qui, hormis à des fins de recherche, ne jouent pas un grand rôle pour les êtres humains et, de plus, vivent au laboratoire dans des conditions inhabituelles et sous l'influence des expériences.

Le constat de Peter Medawar, lauréat du prix Nobel, que la protection des animaux dépend de la compréhension pour les animaux, qui n'est pas intuitive, mais doit être apprise, arrive ici à point nommé.

«The welfare of animals must depend on an understanding of animals, and one does not come by this understanding intuitively: it must be learned» (Medawar 1972)

### **Constat intermédiaire**

Les efforts d'amélioration restent pour l'essentiel sans objectif précis, vagues et critiquables sur le plan scientifique si leur intégration dans les projets de recherche reste subsidiaire, tandis que ces derniers visent le bénéfice pour l'être humain.

Aussi longtemps que rien qu'en Suisse chaque année plus de 600 000 animaux sont utilisés dans l'expérimentation animale, il devient urgent que les projets de recherche définissent clairement le refinement comme objectif de recherche en ciblant «l'animal dans les conditions de recherche».

Le travail scientifique qui aboutit à des publications de renom international et pourrait influencer sur le plan mondial la situation des animaux d'expérience, a besoin d'une plateforme qui reconnaît le refinement comme but de recherche et en fin de compte accorde aussi le financement nécessaire.

Or en Suisse cela n'existe pas pour l'instant de manière perceptible.

La faible importance attachée au 3<sup>e</sup> R dans la perception et la situation du financement du refinement fait l'objet de la section suivante.

### **Traitement analgésique chez les souris**

Représentant plus de 60% des animaux d'expérience, les souris sont les animaux les plus fréquemment utilisés au monde. En Suisse, plus de 100 000 souris participent à des expériences de degré de gravité 2 ou 3, et l'on est en droit de supposer que la grande majorité doit être traitée avec des analgésiques.

Notre groupe de recherche a développé un retardateur, grâce aux ressources propres de l'université et de l'hôpital universitaire de Zurich dans le cadre de plusieurs études sur l'optimisation du traitement de la douleur chez les souris. L'efficacité exceptionnelle et les avantages nets pour la protection animale par rapport aux méthodes traditionnelles ont été publiés en 2015 et ont obtenu un grand écho ainsi que deux distinctions pour 3R et protection des animaux.

Sans idée de profit ni de lucre, nous souhaitons mettre à disposition de tous les chercheurs en Suisse cet analgésique pour leurs souris d'expérience. Il faudrait poursuivre le développement de ce produit et en conforter la tolérance. Nous avons eu recours à des ressources de tiers pour soutenir nos travaux ainsi que d'autres procédés pour optimiser le traitement de la douleur.

En dépit du vaste soutien rencontré par les projets de traitement de la douleur et des nombreux feedbacks favorables à leur financement dans le cadre du refinement, aucune aide substantielle n'a été accordée pendant plusieurs années, tout particulièrement en raison des mesures d'économie et de la prudence affichée jusqu'au démarrage du centre de compétences 3R.

Depuis 2016, la Fondation Recherche 3R en Suisse ne soutient plus de nouveaux projets, mais seulement les projets déjà en cours jusqu'à leur fin. Sa liquidation coïncidera avec le démarrage du Centre de compétences 3R.

En janvier 2017, l'OSAV a publié cette information: «La gestion de la recherche de l'OSAV informe qu'en 2017, il ne sera pas accepté de projets de recherche libres. ... L'OSAV lance-

ra toutefois des appels d'offres de recherche ciblés dans le cadre de ses stratégies spécialisées.

Ce changement fait suite d'une part à l'intention de l'OSAV de focaliser encore davantage sa recherche sectorielle sur les stratégies spécialisées, et d'autre part aux mesures d'économie de l'administration fédérale: les mandats légaux supplémentaires liés aux programmes de restrictions engendrent une situation financière délicate nécessitant des économies dans des tâches existantes.»

(voir site internet de l'OSAV)

AnimalfreeResearch ne soutient aucune expérience sur les animaux en excluant clairement les projets sans ou avec peu d'impact sur la substitution et/ou la réduction du nombre d'expériences impliquant des animaux.

Interpharma, l'association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche n'accorde pas de subventions à des projets individuels, mais soutient le Centre de compétences 3R qui n'accorde pas de soutien puisqu'il est encore en phase de construction. Néanmoins Interpharma a manifesté son intérêt pour le projet, mais les programmes d'économie en cours et un environnement budgétaire hostile ont empêché de le matérialiser.

Des études en vue d'optimiser le traitement de la douleur chez les souris ne sont poursuivies que sur la base des ressources propres limitées de l'Université de Zurich et de l'hôpital universitaire de Zurich, ce qui implique des conditions restreintes.

### **Appréciation de la contrainte chez les animaux d'expérience**

En Suisse, les lignes directrices sur l'évaluation du degré de gravité existent depuis plus de 20 ans (Information Protection des animaux 1.04, Classification prospective des expériences sur animaux selon leur degré de gravité (catégories de contrainte)). Elles n'ont pas encore été actualisées en fonction des découvertes récentes et de l'évolution générale. Dans l'UE, la directive 2010/63/UE prescrit également une classification en fonction du degré de gravité.

Dans de nombreuses expériences sur les animaux, il est difficile et souvent aussi davantage basé sur les émotions que sur des preuves scientifiques de classer la contrainte subie dans une catégorie de degré de gravité tout particulièrement pour les expériences impliquant une forte contrainte. La citation précédente de Peter Medawar, prix Nobel, est ici aussi parfaitement d'actualité lorsque l'on remplace «apprendre» par «rechercher».

Nos recherches sur l'appréciation des contraintes chez les souris nous ont permis de rencontrer un consortium de douze groupes de recherche qui s'est constitué en Allemagne afin d'examiner sur le plan scientifique les contraintes engendrées par divers modèles répandus d'expérimentation animale et d'élaborer des bases pour les classer. Outre les mesures de réduction de la contrainte, ce travail veut asseoir des possibilités et des prescriptions pour une échelle des contraintes permettant de classer d'autres modèles comparables.

Une demande conjointe a été introduite auprès de la communauté allemande de recherche (Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG, l'institution nationale en Allemagne qui est l'équivalent du FNS) pour ce projet ambitieux, qui a été autorisé après un audit avec avis d'expert externe. Nous sommes le seul groupe étranger de chercheurs à en faire partie et à ce titre, la DFG a certifié l'excellence de notre sous-projet et lui a accordé son soutien. Le FNS aurait dû prendre le relais de la DFG en raison des accords existants entre eux. Or cela n'a pas été le cas, car, comme nous l'a communiqué la DFG, le FNS ne soutiendra pas ce projet parce que certaines conditions formelles ne sont pas remplies dans la demande.

## Conclusions

Lorsque les mesures de refinement sont appliquées au sein d'expériences biomédicales ou dans les sciences appliquées, la perception, la démontrabilité et la diffusion des améliorations se perdent souvent dans l'objectif principal de l'expérience avec bénéfice pour l'être humain ou ne sont pas mentionnées dans les publications des résultats ce qui les rend inutiles pour la communauté des chercheurs.

Il faut encourager le refinement qui privilégie l'animal, sa vie et son bien-être pendant l'expérience. Le refinement en tant que tel doit être défini comme objectif de la recherche et être reconnu comme projet de recherche.

Il n'y a pas pour l'instant en Suisse d'aide financière significative accordée à la recherche sur le refinement.

Pour faire des économies, les ressources de fondations et d'institutions qui autrefois étaient encore octroyées pour la protection animale et les 3R, ont disparu.

De surcroît, les ressources sont gelées en vue du futur centre de compétences 3R. Il ne faut donc pas compter sur des appels d'offres dans un proche avenir.

Les demandes auprès du FNS pour des projets de recherche affichant l'objectif de «refinement» ne sont pas appropriées, étant donné que ces projets ne peuvent par définition pas remplir les prescriptions, les exigences, ni les conditions du FNS. En effet, ce dernier a pour mission de soutenir la recherche fondamentale en Suisse qui revendique l'excellence scientifique. Sa démarche privilégiant le bénéfice pour l'être humain, de nombreux projets de recherche utilisent des animaux. Dans ces conditions, le refinement ne peut être appliqué qu'aux expériences utiles à la recherche fondamentale. Le recours aux animaux dans des projets de recherche ayant pour fin d'être utiles à l'être humain entraîne la responsabilité d'établir une recherche scientifique ciblée qui place l'animal et son état au cœur de sa démarche.

Il est d'importance capitale que la valeur centrale du 3<sup>e</sup> R (refinement) soit reconnue et que la recherche nécessaire à cette fin soit soutenue de façon autonome pour que le bien-être des animaux d'expérience devienne réalité.

## Le nouveau centre de compétences 3R

Prof. Christian Leumann, recteur de l'Université de Berne, président de la délégation Recherche, chef de projet Développement du concept 3RCC (Centre national de compétences 3R), à l'occasion du 10<sup>e</sup> congrès PSA sur l'expérimentation animale «Qualité et expressivité de l'expérimentation animale» du 9 mai 2017 à Olten

Comment intégrer le principe des 3R dans la recherche d'aujourd'hui et de demain ? Voici la question que le groupe de travail de swissuniversities s'est posée suite à la demande du SEFRI<sup>1</sup> et de l'OSAV<sup>2</sup> de préparer une proposition pour un centre national de compétences en 3R. Cette question concerne bel et bien les modalités d'intégration des 3R dans la vie courante des hautes écoles et de leur public : les scientifiques, les étudiants et la société. Il s'agissait donc de dessiner un centre de compétences qui puisse s'adresser à ces trois communautés qui ont le potentiel de travailler ensemble pour que les principes des 3R soient davantage vécus. Le 3RCC comme nous l'avons imaginé vise donc à accomplir trois tâches essentielles : la recherche et l'application de solutions 3R, la formation des scientifiques et des étudiants, la communication ouverte liée aux développements des 3R. Ces trois piliers représenteront les activités principales du centre et toutes devront concerner chacun des 3R. En recherche, le centre vise à soutenir et promouvoir des projets 3R et les amener jusqu'à la commercialisation ; dans la formation, le centre vise à soutenir l'intégration des 3R dans la formation continue des scientifiques, mais aussi dans les cursus des étudiants ; la communication enfin s'adressera de manière ouverte à la société, à la communauté scientifique, à la politique et aux médias.

Et comment donc organiser *un centre national*? Plusieurs hautes écoles sont déjà actives dans le développement des principes des 3R, mais leurs activités restent trop souvent au sein des laboratoires ou des auditoriums et ne sont pas coordonnées à l'échelle nationale, ce qui limite un réel développement des 3R et de leur impact. La mission d'un centre national est de favoriser l'échange, la coordination et les bonnes pratiques parmi toutes les institutions. Afin que ceci devienne une réalité, il est nécessaire de se retrouver sous un même toit. Nous avons donc imaginé **une association de partenaires** intéressés et actifs dans les 3R : onze hautes écoles, la PSA<sup>3</sup>, la Confédération à travers l'OSAV et le monde de l'industrie à travers Interpharma. Ces partenaires et membres de l'association contribuent financièrement ou avec d'autres ressources à la réalisation du centre. D'un point de vue opérationnel, l'assemblée générale de l'association constitue un comité stratégique et un comité exécutif. Le comité stratégique en tant qu'organe suprême du centre rassemble les représentants de chaque institution membre ; il décide de la stratégie du centre. Le comité exécutif est chargé d'apporter la voix du centre au sein des hautes écoles ; il est composé des coordinateurs des hautes écoles actifs dans le domaine des 3R. Un comité scientifique consultatif et un comité consultatif de partenaires non membres de l'association complètent l'organisation du centre ; le comité scientifique sera notamment chargé de l'évaluation des demandes de fonds reçues par le centre et le comité de partenaires donnera son avis sur la stratégie du centre et son développement pour l'affirmation des 3R. La coordination et l'administration sont assurées par un secrétariat associé à l'Université de Berne.

Le 3RCC et ses organes sont conçus pour que les activités en recherche, formation et communication soient exécutées de manière efficace. La **recherche** sera soutenue grâce au financement de projets proposés par les chercheurs ou répondant à des défis lancés par le centre ; des projets de haute qualité, mais de petite échelle pourront être supportés aussi

<sup>1</sup> Secrétariat d'Etat à la formation, à la recherche et à l'innovation.

<sup>2</sup> Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires.

<sup>3</sup> Protection Suisse des Animaux PSA.



bien que des projets qui visent à répandre l'utilisation d'une technologie établie. La stratégie **formation** sera mise en œuvre par le comité exécutif et les coordinateurs qui assurent le flux d'information de et vers les écoles ; le secrétariat assurera la coordination nationale.

La stratégie **communication** sera réalisée principalement par le secrétariat en collaboration avec les bureaux de communication des hautes écoles.

En réalisant le 3RCC, les hautes écoles suisses, la confédération et les autres partenaires s'engagent davantage pour le respect de la dignité des animaux utilisés en expérimentation animale. Le 3RCC saura combler les manques existants et ceci à l'échelle nationale : les animaux seront mieux protégés, la recherche plus solide, l'enseignement plus efficace, les technologies innovantes plus facilement développées, la société mieux informée.

<b>Le 3RCC en un coup d'œil</b>	
<i>Structure</i>	
Membres	Institutions actives dans les 3R (EPFL, ETHZ, FHNW, ZHAW, Universités de Bâle, Berne, Fribourg, Genève, Lausanne, Zurich, USI), PSA, OSAV, Interpharma.
Comité stratégique (Strategic Board)	Il définit la stratégie à partir des inputs du comité exécutif et du comité consultatif de partenaires (stakeholders). Il nomme les membres du comité scientifique consultatif, du comité consultatif de partenaires et du comité exécutif. Il prend des décisions en matière de budget, de dépenses et de financement à travers des appels d'offres ouverts et ciblés.
Comité exécutif (Executive Board)	Il met en œuvre la stratégie. Il est composé comme suit: les coordinateurs des institutions actives dans les 3R, les représentants du Swiss Animal Facilities Network (SAFN), ceux du réseau des préposés à la protection des animaux, ceux de l'Institut pour l'étude des animaux de laboratoire, ceux du Réseau des animaleries lémaniques. Il tient compte de l'expertise du Comité scientifique consultatif.
Comité consultatif de partenaires (Stakeholders Advisory Board)	Il est constitué de représentants d'institutions en rapport avec l'expérimentation animale et non membres de l'association (notamment, le Fonds national suisse, les académies des sciences, les commissions d'éthique pour les animaux d'expérience, les organisations pour les droits des animaux). Il conseille le comité stratégique.
Comité scientifique consultatif (Scientific Advisory Board)	Il est composé de 5 à 7 experts 3R reconnus sur le plan international, dont deux étant déjà intervenus en qualité d'expert au FNS ou à la CTI. Il soutient le comité exécutif avec son expertise scientifique. Il est chargé de l'évaluation des propositions soumises dans le cadre des appels d'offres.
Direction (Directorate)	Basée à l'Université de Berne, elle est composée d'un directeur, d'un spécialiste de la communication, d'un collaborateur scientifique et d'un assistant technique. Elle a pour tâches principales la représentation, la communication, la gestion des appels d'offre, l'exécution des décisions opérationnelles, la coordination, l'analyse des lacunes, la diffusion, la planification du budget.
Financement	Confédération via l'art. 15 LERI, OSAV, PSA, Interpharma, institutions actives dans les 3R
<i>Activités</i>	
Recherche	Le 3RCC encourage la recherche au moyen d'appels d'offres pour des projets de recherche. Chaque année, il lancera un appel ouvert et ciblé, le premier disposant de 2/3 et le second de 1/3 du budget alloué à la recherche.

Education	Le 3RCC crée des synergies entre les institutions suisses et développe de nouvelles compétences en étroite coopération avec les acteurs impliqués. Il dressera en particulier un catalogue de l'offre existante, identifiera les lacunes dans l'éducation aux 3R, coordonnera la mise sur pied des structures d'enseignement innovant et encouragera la recherche dans l'éducation aux 3R.
Communication	Le 3RCC développera des outils (indicateurs clés) pour évaluer les progrès réalisés dans l'éducation et la recherche concernant les 3R; il organisera des manifestations d'information; il établira des contacts réguliers avec les acteurs externes; il décernera chaque année un prix aux meilleures réalisations dans la mise en œuvre des 3R.

