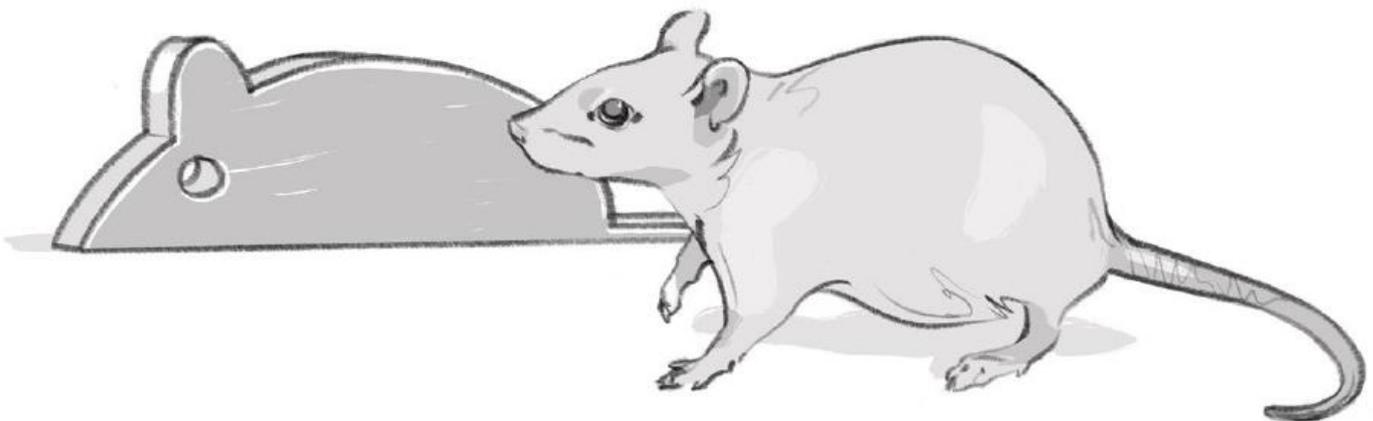




Exposés du 12^e congrès sur l'expérimentation animale

3R et méthodes de substitution – améliorer la recherche, diminuer la souffrance animale



Centre de congrès, Hôtel Arte, Olten
20 Juin 2019

**Les experts du 12^e congrès de la PSA sur l'expérimentation animale
«3R et méthodes de substitution – améliorer la recherche,
diminuer la souffrance animale»
20 Juin 2019, Centre de congrès, Hôtel Arte, Olten**

Luísa Bastos

Animals in Science Programme Leader, Eurogroup for Animals, Bruxelles
[**l.bastos@eurogroupforanimals.org**](mailto:l.bastos@eurogroupforanimals.org)

Dr Eng. Chantra Eskes

Directrice 3RCC, Berne
[**chantra.eskes@swiss3rcc.org**](mailto:chantra.eskes@swiss3rcc.org)

Dr Winfried Neuhaus, ing. dipl., PD

Président EUSAAT, Vienne
[**winfried.neuhaus@ait.ac.at**](mailto:winfried.neuhaus@ait.ac.at)

Dr Kathrin Herrmann

Directrice du Refinement Program, Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT),
Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
[**kherrma1@jhu.edu**](mailto:kherrma1@jhu.edu)

Dr-Ing. Shirin Kadler

PostDoc dans le domaine spécialisé de la biotechnologie médicale,
Université technique, Berlin
[**shirin.kadler@tu-berlin.de**](mailto:shirin.kadler@tu-berlin.de)

Dr Jan van der Valk

Directeur du 3Rs-Centre Utrecht Life Sciences
[**j.vandervalk@uu.nl**](mailto:j.vandervalk@uu.nl)

Dr-Ing. Joachim Wiest

Directeur de cellasys GmbH, Munich
[**wiest@cellasys.com**](mailto:wiest@cellasys.com)

Dr Paulin Jirkof

Coordinatrice 3R, Dépt Protection animale, Université de Zurich
[**paulin.jirkof@uzh.ch**](mailto:paulin.jirkof@uzh.ch)

Judith Bernegger

Présidente du Club des Amis du Rat CH
[**rattenvermittlung@rattenclub.ch**](mailto:rattenvermittlung@rattenclub.ch)

Contenu

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw Introduction	4
Luísa Bastos Vers l'innovation des biosciences: la stratégie scientifique de l'UE est-elle au diapason des connaissances scientifiques?	5
Dr Eng. Chantra Eskes Progrès des 3R en Suisse	8
Dr Winfried Neuhaus, ing. dipl., PD Réseaux 3R en Europe: mise au point	9
Dr Kathrin Herrmann Expérimentation animale: vers un changement paradigmatique	10
Dr-Ing. Shirin Kadler Simulation de l'être humain	12
Dr Jan van der Valk Sérum fœtal bovin – a pain in the dish ?	15
Dr-Ing. Joachim Wiest Alternative microphysiométrique au test de Draize	17
Dr Paulin Jirkof Placement des animaux de recherche dans un nouveau foyer	19
Judith Bernegger Placement des animaux de recherche dans un nouveau foyer	21

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw
Service spécialisé Expérimentation animale, responsable du programme et du congrès

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
psa@protection-animaux.com

Introduction

Dr Julika Fitz-Rathgen, méd. vét. MLaw, Service spécialisé Expérimentation animale, Protection Suisse des Animaux PSA

Peu de pays européens ne disposent pas encore de centre 3R. Certains pays ont même plusieurs institutions qui soutiennent l'encouragement, le développement, l'utilisation de méthodes de substitution et les principes 3R (replace, reduce, refine). Désormais, de nombreuses organisations et plates-formes 3R transfrontières avec ancrage international sont actives. Néanmoins, le volume d'expérimentation animale et d'animaux d'expérience reste très élevé ou a même augmenté.

En Suisse, la recherche a utilisé tout juste 615 000 animaux en 2017, soit seulement 15 000 de moins qu'en 2016. En Allemagne, sur cette même période, ce sont même 50 000 de plus, soit 2,8 millions d'animaux en tout. Le tableau est identique en Autriche où les chiffres ne font que croître de 15 % depuis 2013 pour atteindre près de 240 000 animaux en 2016. Au niveau mondial, plus de 100 millions d'animaux sont utilisés chaque année pour les expérimentations animales. La tendance ne fait que croître, notamment parce que la recherche fondamentale avec des animaux modifiés génétiquement est en plein essor et que l'expérimentation animale reste l'étalon or pour de nombreux chercheurs.

Il en résulte des attentes souvent élevées vis-à-vis des centres de compétences 3R. On attend également d'eux davantage de transparence, lorsqu'il s'agit par exemple de mettre en œuvre les principes 3R ou de réduire et de remplacer les expériences sur les animaux. Jusqu'à présent, il est en effet pratiquement impossible d'en déduire le nombre d'animaux épargnés grâce aux mesures 3R ou dont les souffrances ont été diminuées dans la détention, la manipulation ou les expériences proprement dites. L'idée de trouver un véritable foyer pour les animaux d'expérience a gagné en importance dans l'esprit de la culture du soin pour ces animaux en leur donnant la possibilité d'une seconde chance après l'expérimentation. Un cas de première réussite de cette démarche est disponible.

Nous vous invitons chaleureusement à suivre avec nous les développements et les améliorations dans le domaine des 3R ainsi que dans les méthodes de substitution. Nous présentons ci-après des projets de recherche concrets dans le domaine des méthodes alternatives.

Vers l'innovation des biosciences : la stratégie scientifique de l'UE est-elle au diapason des connaissances scientifiques ?

Luísa Bastos, Animals in Science Programme Leader, Eurogroup for Animals, Brussels

Chaque année, plus de 12 millions d'animaux sont utilisés dans la recherche, les tests et l'éducation au sein de l'UE.¹ Ce nombre reste inchangé en dépit des investissements constants de l'UE dans les méthodes alternatives dans la science et des engagements de l'UE de remplacer totalement l'utilisation d'animaux dans ces domaines.²

Les preuves scientifiques de plus en plus nombreuses montrant qu'il est nécessaire d'augmenter la part scientifique pertinente pour l'humain afin d'améliorer significativement la santé n'ont pas non plus d'impact sur les chiffres mentionnés. Au cours des dernières décennies, les examens systématiques d'études animales ont mis en évidence la faible valeur scientifique de cette pratique.³⁻¹¹ Nous savons aujourd'hui que l'expérimentation animale n'a pas réussi à contribuer au développement de nouveaux traitements de maladies comme le cancer¹² et Alzheimer.¹³ Elle n'a pas non plus prévu la toxicité de certaines substances dans l'organisme humain,¹⁴ ni même pu comprendre les propriétés décisives de certains médicaments.¹⁵

Une nouvelle directive relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques a été adoptée en 2010, mais les contrôles de conformité de la transposition dans les diverses législations nationales ne sont pas terminés. Le premier réexamen de cette directive a montré qu'une des possibilités envisageables de sa mise en œuvre pourrait être que les utilisateurs d'animaux se sentent de plus en plus légitimés à le faire. En outre, le concept et la pratique des 3R - remplacement, réduction et raffinement – semble être en pleine stagnation.^{16,17}

Un des aspects de la directive 2010/63/EU relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques est de fixer des normes minimales à adopter par les éleveurs, vendeurs et utilisateurs d'animaux lors de leur hébergement ou de leur utilisation à des fins scientifiques. Même si la directive a pour but d'harmoniser le marché intérieur, elle impartit une certaine souplesse aux Etats membres quant à leur manière de l'appliquer.

A titre d'exemple, les Etats membres n'ont pas mis en œuvre l'évaluation du projet et des processus d'autorisation de la même façon. D'un côté, certains placent le processus entre les mains d'une autorité compétente au niveau national, de l'autre, certains confient la responsabilité aux institutions proposant le projet. Néanmoins, quand on y regarde de plus près pour savoir qui est responsable de l'évaluation des demandes de projet, il ressort clairement que dans la majorité des cas, l'évaluation est effectuée en majorité par des personnes qui ont un lien avec l'expérimentation animale.

La probabilité d'une certaine partialité chez les évaluateurs de projets peut être un élément qui bloque l'innovation dans les biosciences. Sans une évaluation globale des candidatures effectuée par des experts ayant d'autres pratiques scientifiques, l'évaluation ne tient pas pleinement compte du premier des 3R – le remplacement ; sans une évaluation effectuée par les professionnels cibles que sont les cliniciens, cette dernière ne se penche pas sur la faisabilité du gain potentiel des résultats du projet. Outre garantir une évaluation de projet basée sur la meilleure application des connaissances historiques de l'impact scientifique et des principes des 3R, une politique scientifique holistique doit garantir la formation et les ressources nécessaires pour donner les moyens aux scientifiques de passer à une science non animale. L'UE et les politiques scientifiques nationales doivent prendre en considération les preuves scientifiques, les objectifs politiques et les paradigmes actuels.

Les scientifiques pilotes de l'innovation se plaignent de manière récurrente du faible soutien qu'on leur apporte pour continuer leurs recherches. Cependant, conformément à la directive UE 2010/63, La Commission européenne et les États membres ont la responsabilité de la mise au point et de la validation d'approches alternatives (article 47). Les politiques scientifiques peuvent canaliser leur soutien pour donner la priorité à un déplacement vers une science pertinente pour l'humain et non animale tout en décourageant en même temps la recherche basée sur les animaux. Les domaines prioritaires comprennent des terrains où d'autres méthodes soit existent (formation et pratique médicale et vétérinaire), ou sont explorées parallèlement (par exemple transplantation d'organes), ou peuvent être développées sans défis technologiques majeurs (par exemple, formation et pratique dans la science des animaux de laboratoire).

Dans d'autres domaines, les progrès où la contribution des études animales n'a pas été évaluée peuvent être combattus par les réexamens thématiques périodiques prévus dans l'art. 58 de la directive 2010/63/EU. En plus d'analyser l'applicabilité, le stade de développement et le potentiel d'approches non animales dans un domaine scientifique spécifique, un réexamen thématique indépendant et consensuel devrait dans le cas idéal aboutir à une stratégie de sortie progressive de l'utilisation d'animaux dans la recherche, l'éducation ou les tests en tant que domaines spécifiques.

En conclusion, même si l'engagement politique et l'innovation scientifique ont montré les possibilités d'avancer vers une science qui n'utilise pas d'animaux, les politiques concrètes en vue de déplacer effectivement le développement scientifique vers une différente direction sont encore trop évanescentes pour obtenir des résultats visibles pour la science, la santé humaine et le bien-être animal.

Références :

1. European Commission, DG Environment. EU Member States national statistical reports (2014 and onward), http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/member_states_stats_reports_en.htm.
2. Directive (2010/63/UE) du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Ispra, Italie: Institut pour la santé et la protection des consommateurs (2010).
3. Lindl, T., Voelkel, M. & Kolar, R. [Animal experiments in biomedical research. An evaluation of the clinical relevance of approved animal experimental projects]. ALTEX 22, 143–151 (2005).
4. Perel, P. et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. BMJ 334, 197–197 (2007).
5. Roberts, I. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation. BMJ 324, 474–476 (2002).
6. Corpet, D. E. & Pierre, F. How good are rodent models of carcinogenesis in predicting efficacy in humans? A systematic review and meta-analysis of colon chemoprevention in rats, mice and men. European Journal of Cancer 41, 1911–1922 (2005).
7. Martić-Kehl, M. I., Wernery, J., Folkers, G. & Schubiger, P. A. Quality of Animal Experiments in Anti-Angiogenic Cancer Drug Development – A Systematic Review. PLOS ONE 10, e0137235 (2015).
8. Banwell, V., Sena, E. S. & Macleod, M. R. Systematic Review and Stratified Meta-analysis of the Efficacy of Interleukin-1 Receptor Antagonist in Animal Models of Stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 18, 269–276 (2009).
9. Knight, A. Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor contributions toward human healthcare. Rev Recent Clin Trials 3, 89–96 (2008).

Progrès des 3R en Suisse

Dr Eng. Chantra Eskes, Directrice du 3RCC, Berne

En mars 2018, le Centre suisse de compétences sur les 3R (3RCC) a été porté sur les fonts baptismaux comme organisation à but non lucratif. Il a pour but de soutenir le remplacement, la réduction et le raffinement dans l'expérimentation animale (principes 3R) et de faciliter sa mise en œuvre dans les sciences de la vie en ciblant la recherche de qualité élevée, l'éducation et la communication.

Le 3RCC est un centre scientifique d'importance nationale né d'une initiative conjointe des milieux universitaires, d'industries, des autorités et d'associations de protection des animaux (www.swiss3rcc.org). Pendant les premiers mois de son existence, il s'est doté d'une structure comprenant un Comité exécutif, un Conseil scientifique et un « directorate ». De surcroît, une enquête a été envoyée à 183 groupes de recherche, connus pour travailler sur les 3R en Suisse, afin d'identifier les lacunes et opportunités actuelles dans la mise en œuvre des 3R en Suisse. Le résultat de l'enquête a permis de prendre connaissance des besoins prioritaires concernant le financement, les programmes éducationnels et la communication.

Le 3RCC a été très actif la première année pour établir son **programme de financement de la recherche**. Un premier appel à projets ouvert a été lancé en novembre 2018 et clos en janvier 2019 avec CHF 1'265'000 disponibles pour tous les 3R. Le processus de sélection a abouti à choisir 6 projets de recherches sur les 47 dossiers complets reçus. Le centre a également émis un appel à candidatures pour un **3Rs award**, son gagnant sera connu lors du 3Rs Day organisé en septembre 2019.

Une cartographie des **programmes éducationnels** existant sur les 3R a été réalisée pour les niveaux premier cycle, diplômes, professionnels et formation continue. Des recommandations basées sur le résultat de la cartographie ainsi que sur les résultats de l'enquête précitée ont été émises pour mettre en œuvre un programme éducationnel sur les 3R au niveau bachelor, incluant une liste des sujets à traiter. Par ailleurs, le Centre travaille au développement d'un module de e-learning afin de promouvoir l'implémentation d'alternatives aux expérimentations animales ; il rassemble des informations sur l'utilisation de méthodes alternative à des fins éducatives en Suisse. Enfin, il a établi une task force de biostatistiques pour soutenir l'encouragement de bons designs d'expériences, de pratiques et de support biostatistiques.

Depuis sa création, le Centre publie régulièrement des newsletters et, à travers son site et les réseaux sociaux, il a fourni activement des **nouvelles régulières sur les 3R et les activités du 3RCC**. Ce dernier promeut également les principes 3R en organisant des sessions et manifestations scientifiques ou en y participant en Suisse et à l'étranger. Enfin, le Centre apporte son soutien à l'Office fédéral de la santé publique en ce qui concerne le développement de documents d'orientation sur les alternatives à l'expérimentation animale ainsi qu'en appuyant les **implémentations réglementaires** de lignes directrices concernant les tests guidelines sur les méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

Notes

Réseaux 3R en Europe: mise au point

Dr Winfried Neuhaus, AIT - Austrian Institute of Technology GmbH, Center Health and Bioresources Competence Unit Molecular Diagnostics, Giefinggasse 4, 1210 Vienne, Autriche

Ce réseau a pour but de rapprocher les uns des autres les sociétés et centres européens 3R pour partager les meilleures pratiques, intensifier la communication, soutenir l'échange d'informations et préparer le terrain pour des initiatives communes.

Après une première réunion des représentants des sociétés et centres 3R à la conférence EUSAAT en septembre 2018 à Linz (Autriche), la première séance de suivi a été accueillie les 14 et 15 mars 2019 à l'Université libre de Berlin (Freie Universität Berlin).

Elle a permis d'identifier les principaux objectifs communs : faire progresser les 3R, aider à mettre en œuvre localement les objectifs de la directive 2010/63/UE et développer des stratégies et méthodes pour entrer en contact avec les scientifiques de la recherche fondamentale. Le réseau a également pu servir de plate-forme d'échange d'expériences sur une vaste palette de sujets, notamment, comment les différents centres et sociétés 3 R ont été créés, leur manière d'organiser des manifestations, d'obtenir un financement, etc. De surcroît, le réseau peut également être utilisé pour partager des stratégies et ressources d'enseignement pour mettre en œuvre les 3R dans l'éducation.

La réunion s'est ouverte avec la présentation par les représentants de leurs objectifs, structures institutionnelles et sociétales, leurs outils et compétences. Pendant les discussions, il est apparu que la diversité des membres pourrait être le point fort du réseau puisqu'ils couvrent différents sujets et ont des experts sur le raffinement, la réduction et le remplacement des expérimentations animales.

Des thèmes particulièrement urgents ont été identifiés et des groupes de travail ad hoc ont été mis sur pied. Ces derniers ont présenté l'avancement des travaux à l'occasion de la troisième réunion tenue lors de la conférence FELASA en juin 2019.

Jusqu'ici, des membres d'Autriche, de la République tchèque, du Danemark, d'Allemagne, de Hongrie, d'Italie, du Luxembourg, des Pays-Bas, de Norvège, du Portugal, du Royaume-Uni, de Slovaquie, de Suède, ont participé et le réseau ne cesse de croître. Des institutions de plusieurs autres pays sont en contact avec le réseau et ont manifesté leur intention de s'y joindre.

Le réseau est une communauté complètement indépendante, ouverte et libre, qui dépend fortement des initiatives de ses protagonistes et des efforts personnels qui sont déployés. Il est basé sur une approche bottom-up et tous les centres ou sociétés 3R sont les bienvenus.

Coordinateur actuel : Winfried Neuhaus (winfried.neuhaus@ait.ac.at)

Notes

Expérimentation animale: vers un changement paradigmatique

Dr Kathrin Herrmann, Directrice du Refinement Program, Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT), Assistant Scientist, Johns Hopkins University, Baltimore, MD

Partout dans le monde, souvent les réformes légales ne fournissent pas les outils suffisants pour protéger les besoins des animaux, même les plus élémentaires, sans parler du bien-être animal. Néanmoins, en comparaison avec d'autres législations, la Directive (2010/63/UE) du Parlement européen relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques semble radicale, déclarant que l'objectif final constitue le remplacement total des procédures appliquées aux animaux vivants dès que ce sera réalisable sur le plan scientifique (Parlement européen, 2010, considérant 10).

Malheureusement, la directive ne donne pas de plan d'action sur la manière d'arriver à cet objectif attendu depuis si longtemps. Il n'en reste pas moins que ce déplacement crucial a des chances d'être effectué puisque nous avons les arguments nécessaires contre l'utilisation des animaux dans les sciences, qui est à la fois mauvaise, trompeuse et non éthique (Archibald, 2018; Archibald et al., 2018 ; Herrmann et Jayne, sous presse ; Pound et Ritskes-Hoitinga, 2018). Ces limitations ne sont toutefois pas encore connues par le grand public, et il y a des preuves qu'elles ne sont pas appréciées ou tout simplement ignorées par les expérimentateurs qui fondent leur travail sur l'utilisation des animaux (par exemple, Fitzpatrick et al., 2018; Franco et al., 2018). Informer objectivement le public en ce qui concerne le complexe industriel biomédical et ses pratiques est déterminant pour rendre possible et encourager le changement paradigmatique dans la recherche biomédicale, les tests et l'éducation.

Dès lors, cet exposé part d'une discussion des principales lacunes dans l'expérimentation animale. La preuve de l'échec des modèles animaux pour protéger les êtres humains et endiguer de nombreuses maladies sera fournie (Kramer et Greek, 2018; Partie 5, Herrmann et Jayne, 2019); elle démontrera également le gaspillage des ressources pour ce type de recherche (chapitre 10, Herrmann et Jayne, 2019). De surcroît, on présentera le mal fait aux animaux non humains et aux humains, causé par la confiance dans la recherche basée sur des animaux (Archibald, 2018; chapitre 13, Herrmann et Jayne, 2019).

La deuxième partie de l'intervention cible les manières de travailler vers un monde de la science d'où les animaux seront absents. Les obstacles principaux à surmonter sont le caractère flou des mesures pour remplacer les animaux (surtout dans le domaine de la recherche fondamentale et appliquée) (chapitres 1 et 6, Herrmann et Jayne, 2019), le manque d'éducation en matière d'approches sans animaux et pertinentes pour les humains, le financement insuffisant pour développer des modèles non-animaux (chapitres 1 et 24, Herrmann et Jayne, 2019) ainsi que certaines idées enracinées dans la science (chapitre 24, Herrmann et Jayne, 2019).

A cela s'ajoute la demande d'une pression sociétale sur le monde politique qui est essentielle pour aboutir à cette révolution scientifique qui s'impose (chapitres 5 et 7, Herrmann et Jayne, 2019). Le document se conclut par une exposition des possibilités du grand public pour contribuer à un changement paradigmatique abandonnant l'utilisation d'animaux dans la recherche, les tests et l'éducation.

Références bibliographiques :

Archibald, K. (2018). Animal research is an Ethical issue for humans as Well as for Animals. *Journal of Animal Ethics*, 8(1), pp. 1-11.

Simulation de l'être humain

Dr-Ing. Shirin Kadler, PostDoc dans le domaine spécialisé de la biotechnologie médicale, Université technique, Berlin

Actuellement, les animaux d'expérience sont principalement utilisés pour

- acquérir de nouvelles connaissances scientifiques dans la recherche fondamentale biologique,
- rechercher le début et le progrès d'une maladie et pour
- effectuer des tests de toxicité de nouvelles stratégies de traitement.

Le développement de modèles humains qui couvrent ces trois domaines d'utilisation apportera une contribution importante pour éviter et réduire les expérimentations animales ; elle s'inscrit par conséquent dans le concept du Land de Berlin.

Les connaissances que nous pouvons obtenir à l'aide de nouveaux modèles humains se subdivisent en trois sous-groupes.

1)

Le corps humain est composé d'**organes et de tissus**, dans lesquels des cellules interagissent entre elles et avec leur matrice extracellulaire unique. Cette interaction constitue la base de leurs fonctions spécifiques.

Le développement de cultures cellulaires complexes en 3D à l'aide de la bioimpression et/ou de la microfluidique) permet de créer ces unités fonctionnelles, les organoïdes.

Ces organoïdes simulent un aspect de notre organisme complexe et rendent possible la recherche de la chorégraphie stricte qui règle la coexistence des divers types cellulaires d'un tissu.

2)

Il existe plus de 300 types cellulaires dans notre corps. Les tâches et fonctions de chacun n'ont pas encore été suffisamment examinées. Des technologies actuelles comme le CyTOF (Cytometry Time Of Flight) permettent par exemple d'examiner parallèlement chaque cellule d'une biopsie d'un patient sous l'angle de 40 caractéristiques. Et cela à la vitesse de 500 à 1000 cellules par seconde.

De cette manière, de nouveaux marqueurs tumoraux peuvent être identifiés sans recourir à un animal d'expérience.

3)

Les progrès technologiques dans le séquençage du génome permettent des analyses haut débit en quelques jours voire en quelques heures. On est dès lors capable d'analyser d'importants groupes de personnes (de sexe, d'âge, d'origine ethnique différents) et de les comparer avec les données d'un groupe de patients touché par une maladie. Le tableau clinique bien plus détaillé qui en résulte donne des orientations pour envisager des approches de traitement. Même si (presque) toutes les cellules d'un être humain portent la même information génétique, elles se distinguent par le type et le nombre des protéines qu'elles synthétisent pour être capables de fonctionner dans leur organe ou leur tissu. A l'aide de la protéomique on peut analyser ce profil unique subcellulaire et le comparer avec des bases de données. Cela permet d'identifier de nouveaux complexes de protéines et/ou des partenaires d'interaction.

Le bâtiment de recherches Simulation de l'être humain (Der Simulierte Mensch (Si-M)) a été proposé conjointement par l'Université technique de Berlin (Technische Universität Berlin TU Berlin) et par la Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité). Les professeurs Andreas Thiel (Charité) et Roland Lauster (TU Berlin), tous deux experts dans les domaines de l'immunologie régénérative et les technologies des cultures avancées en 3D sont à la base de cette initiative.

En effet, ce n'est qu'en cumulant les ressources de la Charité et de la TU Berlin que des projets de recherche spécifiques à l'interface des sciences de l'ingénieur et de la médecine peuvent être réalisés. Dans le bâtiment, des scientifiques des deux institutions travailleront ensemble à simuler les fonctions des cellules et tissus humains avec les nouvelles technologies des cultures 3 D, des puces multi-organes ou de la bioimpression 3D.



Cliché 1: Vue animée de l'intérieur du bâtiment de recherche «Der Simulierte Mensch» dans le projet (titulaire des droits : Architekturbüro HDR GmbH).

A la différence des projets de coopération déjà existants, les modèles doivent être développés conjointement « côte à côte » dans le même environnement de laboratoire. Non seulement les développements de modèles d'organes mais aussi les développements technologiques pourront ainsi être adaptés et optimisés. Par conséquent, le bâtiment ne sera pas séparé en deux pour être occupé à moitié par les scientifiques de la Charité et de la TU Berlin. Il sera bien plutôt occupé par des scientifiques des deux institutions qui auront proposé un projet de coopération conjoint financé par des ressources de tiers. Ces personnes pourront réaliser leur vision en travaillant dans un laboratoire et un bureau, en utilisant les appareils et technologies dernier cri du Si-M.

A l'Institut für Biotechnologie de la TU Berlin, de nouvelles technologies qui jouent un rôle porteur dans ce concept se sont établies dans les domaines des cultures 3D de cellules humaines, des systèmes couplés par microfluidique et de la bioimpression. En outre, l'institut a une grande expertise dans les technologies des protéines et de l'ARN.

Le BIH Centrum für Regenerative Therapien (BCRT) est un puissant moteur des nouveaux grands axes de la recherche pour la Charité. Il se concentre sur les problématiques oncologiques, immunologiques et régénératives.

La simulation couplée de plusieurs tissus humains ouvre de toutes nouvelles pistes de recherche qui ont une forte pertinence clinique, tout particulièrement dans les nouveaux

Sérum foetal bovin – a pain in the dish ?

Dr Jan van der Valk, 3Rs-Centre Utrecht Life Sciences, Fac. Médecine vétérinaire, Université d'Utrecht

Le recours aux animaux à des fins de recherche est désormais non seulement un véritable dilemme dans la recherche, mais est également source de grandes préoccupations, notamment au sein du grand public. En outre, la Directive européenne relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (2010/63/UE) prend acte que les animaux ont une valeur intrinsèque et que leur utilisation en recherche devrait être réduite à un minimum absolu. De surcroît, nous nous trouvons en pleine crise de reproductibilité dans la recherche, plus particulièrement dans celle utilisant des animaux et des produits animaux dérivés. Dans le dessein de résoudre ces deux problèmes, l'utilisation d'animaux et de produits animaux dérivés devrait donc être évitée autant que faire se peut. Le recours aux méthodes de cultures cellulaires et tissulaires (*in vitro*) est généralement considéré et accepté comme une façon de résoudre le problème précité. Mais est-ce vraiment le cas ?

Le sérum de veau foetal (SVF), connu également sous le nom de sérum foetal bovin (SFB) est un ajout répandu presque dans le monde entier pour les milieux de culture cellulaire. Néanmoins, le SVF est prélevé par une ponction cardiaque sur les fœtus décelés dans les vaches gestantes au moment de l'abattage, ce qui est très probablement cause de souffrance chez le fœtus. Sachant qu'il s'agit d'un produit naturel, on n'en connaît pas la composition qui peut varier d'un lot à l'autre, ce qui à son tour peut avoir un impact sur les expériences et empêcher la reproductibilité des résultats.

Il y a quelques années, deux ateliers ont été consacrés à la souffrance du fœtus durant le prélèvement de sang pour la production de SFB¹ et aux méthodes actuelles *in vitro* sans SFB ou autres composants animaux². Il existe des recommandations pour éviter de faire souffrir le fœtus pendant le prélèvement du sang. Des stratégies sont également examinées afin de développer des milieux de culture sans composantes animales, notamment des milieux définis chimiquement.

Récemment, des efforts considérables ont été déployés pour établir, sans toutefois la définir, une alternative valable aux SFB comme nutriment des cultures cellulaires, à savoir les lysats de concentrés de thrombocytes humains. De pair avec la réussite des applications sans sérum dans des systèmes microphysiologiques et des technologies organes-sur-puces, ces développements ont abouti à un 3^e atelier sur les alternatives au FBS et aux milieux sans sérums³. En voici les conclusions:

- Il y a incohérence lorsque du sérum, produit par des moyens nocifs pour les animaux, est utilisé pour établir une méthode visant à remplacer l'expérimentation animale.
- Si le prélèvement du SFB à partir de fœtus bovins vivants dans le dernier tiers de leur développement est effectué sur le territoire de l'UE, un problème légal vient s'ajouter au problème moral étant donné qu'il faudrait une évaluation réglementaire du projet incluant une analyse coût-bénéfice.
- Il est souhaitable d'établir de (nouvelles) méthodes *in vitro* dans des conditions sans sérum, de préférence définies chimiquement pour être en mesure de travailler sans sérum dans le quotidien de la culture cellulaire en laboratoire.
- Il faudrait instaurer des bases de données en ligne sans sérum avec des fonctions globales de recherche et libres d'accès (voir: <https://fcs-free.org/>).

A la différence du SFB, les médias chimiquement définis à préférer sont spécifiques au type cellulaire. Certains ont déjà été définis pour plusieurs types de cellules. Afin d'être en mesure d'identifier rapidement si et/ou quel milieu est disponible pour un type de cellule spécifique, on

Alternative microphysiométrique au test de Draize

Dr-Ing. Joachim Wiest, Directeur de cellasys GmbH, Munich

Le test de Draize est un protocole d'expérimentation animale utilisé depuis des décennies notamment pour les irritations oculaires. La substance faisant l'objet de la recherche est appliquée sur les yeux des lapins et, selon le résultat d'irritation, affectée à une catégorie sur trois. Le système général harmonisé des Nations Unies (NU SGH répartit les produits en catégories non irritant ou non classifié (NU SGH : sans catégorie), lésions réversibles des yeux (catégorie 2) et lésions irréversibles des yeux (catégorie 1). Il existe des méthodes alternatives pour identifier les substances sans catégorie ou en catégorie 1 [1]. Toutefois, il n'y a pas de méthode validée pour identifier les substances en catégorie 2. Cette lacune entraîne que dans l'Union européenne on continue à utiliser le test de Draize. L'illustration 1 montre les données d'Allemagne et de l'Union européenne (étendue par [2] – les données actualisées concernant l'Union européenne seront publiées à la fin de 2019).

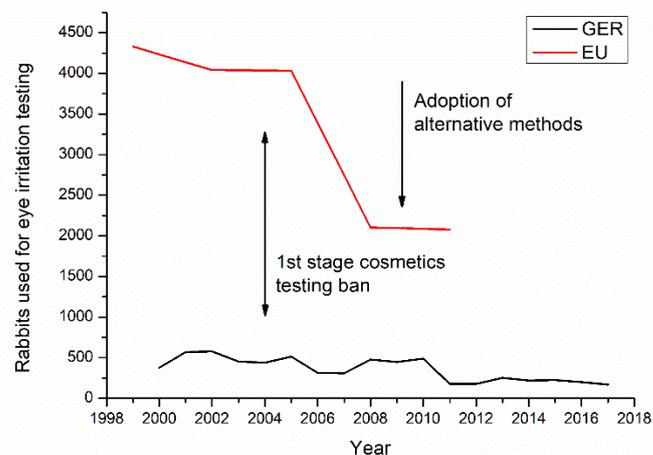


Illustration 1. Nombre de lapins utilisés pour les tests d'irritations oculaires entre 1998 et 2017 en Allemagne et dans l'Union européenne.

Une méthode alternative basée sur un laboratoire intelligent mobile pour le diagnostic *in-vitro* (IMOLA-IVD) (illustration 2) – permettant de déterminer le potentiel d'irritation oculaire dans certaines substances, sera décrite en détail [3] ainsi que les options pour définir les substances de catégorie 2 [4,5].

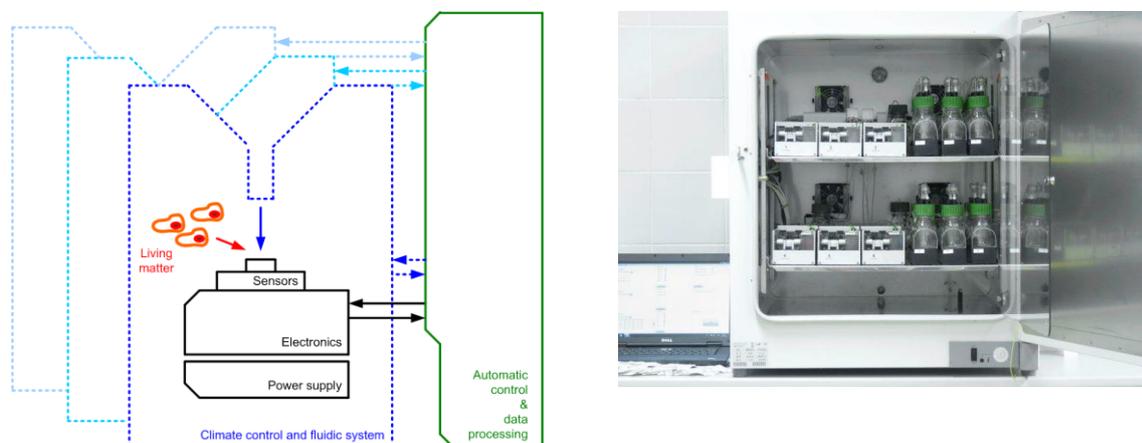


Illustration 2. Laboratoire intelligent mobile pour le diagnostic *in-vitro* (IMOLA-IVD). A gauche : le principe ; à droite : système du laboratoire.

Placement des animaux de recherche dans un nouveau foyer

Dr Paulin Jirkof, Coordinatrice 3R, Dépt Protection animale, Université de Zurich

Les projets en vue de placer chez des particuliers d'anciens animaux d'expérience, comme les chats et les chiens, sont organisés par des institutions de recherche depuis quelques décennies déjà. Le placement d'animaux plus petits comme les rongeurs par contre est encore peu connu. Un projet de placement conjoint de la Protection Suisse des Animaux PSA et de l'Université de Zurich a vu le jour en automne 2018, dont l'objectif est de permettre le placement de rats appropriés provenant de l'expérimentation animale chez des particuliers pour y recommencer une nouvelle vie.

Des initiatives, avec et sans le soutien des organisations de protection animale, de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche et de différentes détentions animales universitaires fournissent des exemples très prometteurs de placement réussi d'anciens animaux d'expérience ou d'élevage comme animaux de compagnie. Des études documentent le succès du placement de Beagles d'instituts allemands de recherche, en indiquant que plus de 90% des personnes qui adoptent un beagle de laboratoire reprendraient à nouveau un animal de laboratoire (par exemple B. Döring et al. 2017).

Le placement est pratiqué sur une base facultative dans quelques laboratoires déjà depuis plusieurs années ; il existe également quelques recommandations nationales en matière de placement d'animaux d'expérience. Néanmoins, la publication de la directive du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (2010/63/EU) régit les expériences animales dans les Etats membres de l'UE et a redonné un nouveau souffle au placement des animaux d'expérience. Deux articles de cette directive mentionnent l'engagement que doivent prendre les institutions de recherche concernées pour élaborer des programmes de placement. Afin de soutenir les laboratoires et institutions dans la mise en œuvre de ces programmes, diverses recommandations nationales (par exemple aux Pays-Bas par le Netherland National Committee for the protection of animals used for scientific purposes) et internationales (par exemple, Federation for Laboratory Animal Science Associations) ont été élaborées. Il n'existe pour l'instant aucune recommandation nationale pour le placement des animaux d'expérience.

L'Université de Zurich (UZH) est consciente de la responsabilité inhérente à l'utilisation d'animaux dans la recherche. Cela inclut être responsable du bien-être des animaux pendant les expériences, mais aussi de leur destin après la fin des expériences. Tandis que des animaux d'expérience de plus grande taille, comme les chats, sont déjà placés depuis longtemps par les groupes de chercheurs concernés de l'UZH chez des particuliers, il n'existait pas de projet de placement pour les rongeurs de laboratoire dans cette même institution. La collaboration de la PSA avec le Club des Amis du Rat a permis qu'un projet voie le jour en automne 2018 dont l'objectif est de permettre le placement en mains privées de rats provenant des expériences animales.

Pour des raisons heuristiques et juridiques, tous les animaux de laboratoire ne peuvent pas être placés. Depuis l'automne 2018, environ 70 rats adaptés à un placement ont pu être remis au Club des Amis du Rat. Les rats de laboratoire sont détenus en groupes à l'UZH, sont socialisés avec l'humain et soumis à des contrôles de santé réguliers. Les souches de rats habituelles comme les Sprague Dawley, se distinguent par une bonne tolérance vis-à-vis des congénères de même sexe et des humains, ce qui en fait de bons animaux de compagnie. Le projet de Placement jouit d'un grand soutien de la part des détentions d'animaux d'expérience et des groupes de chercheurs concernés. Ce sont tout particulièrement les chercheurs, les vétérinaires et les gardiens d'animaux qui étaient chargés de prendre soin de ces animaux,

Placement des animaux de recherche dans un nouveau foyer

Judith Bernegger, Présidente du Club des Amis du Rat CH

Après le départ, quelle est la prochaine étape ?

Bien emballés et bichonnés, les rats de laboratoire commencent leur voyage vers le centre d'accueil. Dès leur arrivée, ils se familiarisent avec les nouveaux lieux. Tout est différent : habitat, odeurs, environnement nouveau, même la lumière et les humains ne sont pas comme d'habitude. L'aménagement lui aussi est inhabituel. Tout cela peut être un facteur de stress pour de nombreux animaux, néanmoins pas pour les animaux de laboratoire. Les observer s'agiter et courir dans tous les sens dans leur domicile et tout renifler, c'est passionnant. Aucune timidité, aucune crainte, tout simplement la curiosité à l'état pur. Grimper et descendre les échelles, en tout cas s'ils connaissent déjà les habitats à plusieurs étages. Rentrer dans la maison et en sortir. Et ça, qu'est-ce que c'est ? Un endroit pour se coucher ? Non, non, c'est une toilette.

Ils se familiarisent rapidement avec leur changement de vie. Au bout de quelques jours seulement, ils boudent les croquettes d'avant pour se précipiter sur les graines et attendre impatiemment la gamelle avec de la nourriture fraîche. Les concombres partent comme des petits pains ; au début, les carottes aussi. En effet, dès le premier jour, ils reçoivent du concombre dont les tranches sont comptées comme celles des carottes. On les habitue progressivement à la nourriture fraîche quotidienne. D'abord, ils découvrent les différents légumes. On veille particulièrement à leur donner des légumes facilement digestibles et qui ménagent l'estomac, comme le fenouil, l'endive, les courgettes et la courge. Ce n'est qu'après une semaine au moins, que la salade est proposée, et encore, en toutes petites portions. C'est un vrai plaisir de préparer la nourriture fraîche aux nouveaux arrivants, sachant qu'ils vont vider la gamelle avec enthousiasme. Ce n'est que plus tard qu'ils commencent de faire les difficiles.

Leur placement est un autre élément dans le voyage des rats vers la vie d'un animal de compagnie. Toutes les demandes n'aboutissent pas à une adoption. Pourquoi ? les rats albinos ne plaisent pas automatiquement à tout le monde. Certains amis des rats ont peur des yeux rouges. Des questions du type : « comment distinguer un rat de l'autre ? Ils sont tous blancs. » C'est vrai qu'ils sont tous blancs, mais quand on s'occupe de rats, on remarque rapidement les différences d'un animal à l'autre. Cela peut être le caractère ou des nuances de rouge des yeux ou encore la position des oreilles. Certains placent les oreilles plutôt sur le côté, d'autres les mettent en position « soif ». Tel rat est plus culotté, tel autre plus doux. Certains rats sont plus malins, plus courageux, alors que d'autres tendent à s'appuyer sur leurs congénères : si lui peut le faire, j'y arriverai aussi. Bref, les rats sont des animaux très fascinants. Chacun a sa personnalité propre.

Ensuite, la question des conditions de détention est déterminante : est-ce que c'est approprié pour les animaux ? Nous sommes une organisation de protection animale et nous respectons strictement les dispositions légales. Pas de concession possible. Nous donnons bien volontiers des conseils pour améliorer une cage dont les dimensions sont correctes, mais qui manque de structures. De nombreuses cages vendues dans le commerce ne tiennent pas du tout compte du besoin de trotter des rats, mais sont dotées de petits rayons pour s'asseoir qui limitent considérablement l'espace. Si les personnes intéressées sont réticentes et ne sont pas coopératives, on en reste là.

Sans vouloir entrer dans le détail d'un habitat optimal pour les rats, ce qui nous mènerait trop loin, je souhaiterais montrer que nous accordons une priorité absolue au futur chez-soi des rats de laboratoire et à chaque animal que nous plaçons. Placer en soi ne suffit pas ; le nouveau domicile doit être aussi excellent que possible. Par ailleurs, l'expérience dans la détention

