

Expérimentation animale & méthodes alternatives

Position Paper produit par l'Axe de travail AFSSI :
« *Evolution et optimisation de l'utilisation des modèles In vivo* »

Document synthétique produit par l'AFSSI
L'Association Française des Sociétés de services et d'innovation a pour mission d'accompagner
et servir le développement des produits de santé humaines et animales pour faire de la France
le leader européen de la R&D non clinique

Contact :

Olivier LOGET - olivier.loget@capeval-pharma.com - 06 12 13 29 72

Introduction

Cet article constitue le premier volet d'une série consacrée aux études *in vivo* et à leur place dans la recherche biomédicale et le développement non clinique.

Ce premier épisode a pour objectif d'ouvrir le sujet avec une vision globale de l'écosystème scientifique actuel sur l'utilisation des animaux à des fins de recherche, en intégrant à la fois les approches *in vivo* et les nouvelles méthodologies alternatives (NAMs – *New Approach Methodologies*). Les articles suivants se concentreront plus spécifiquement sur les études *in vivo*, leurs enjeux scientifiques, réglementaires et opérationnels.

Expérimentation animale : un enjeu de souveraineté scientifique, sanitaire et économique

Dans un contexte de compétition scientifique et technologique accrue, la souveraineté en santé repose sur la capacité à maîtriser l'ensemble de la chaîne d'innovation. À ce titre, l'expérimentation animale, souvent réduite à un débat éthique, constitue en réalité un enjeu stratégique central.

Pilier de la phase non-clinique, elle est indispensable pour comprendre les maladies, sécuriser le développement des traitements et permettre leur passage vers l'humain. Concrètement, aucun médicament ne peut être administré à l'humain sans avoir été préalablement évalué en termes d'efficacité, de sécurité et de toxicité.

L'absence d'infrastructures locales fragilise l'attractivité, ralentit les développements et favorise la délocalisation de la valeur. À l'inverse, des capacités intégrées — notamment via les CROs (*Contract Research Organisations* ou prestataires de services non-cliniques) — permettent d'accélérer l'innovation et de renforcer la compétitivité. À titre d'exemple, l'impossibilité de conduire localement des études de toxicologie ou d'efficacité peut retarder le développement d'un candidat médicament ou conduire à son transfert vers des zones géographiques mieux équipées.

Parallèlement, les méthodes alternatives progressent rapidement, mais reposent encore largement sur les données issues de l'expérimentation animale pour être validées et reconnues. Par exemple, la validation d'un organe-sur-puce ou d'un modèle *in silico* nécessite de comparer ses résultats à ceux observés dans des organismes vivants afin d'en garantir la pertinence et la fiabilité. Sans cet ancrage, le développement et l'acceptation réglementaire de ces méthodes seraient fortement limités.

Dans un monde où la maîtrise de l'innovation conditionne à la fois la compétitivité économique, la résilience industrielle et la capacité à répondre aux crises sanitaires, l'expérimentation animale doit donc être appréhendée pour ce qu'elle est réellement : un maillon structurant d'un écosystème scientifique en transformation. La préserver, l'encadrer et la faire évoluer de manière responsable, c'est garantir notre capacité à innover, à créer de la valeur et, en définitive, à décider par nous-mêmes de notre avenir en matière de santé.

L'expérimentation animale : une évolution profonde des pratiques

L'expérimentation animale désigne l'utilisation d'animaux dans le cadre de recherches scientifiques, notamment pour mieux comprendre les mécanismes fondamentaux de l'organisme et modéliser des maladies, dans l'objectif de développer de nouveaux traitements en évaluant leur efficacité et leur sécurité.

Elle reste aujourd'hui un passage essentiel lorsque aucune autre méthode disponible ne permet d'y répondre de manière satisfaisante, notamment à l'échelle de l'organisme entier.

Au cours des vingt dernières années, ses pratiques ont profondément évolué. L'encadrement réglementaire s'est considérablement renforcé, en particulier en Europe avec la Directive 2010/63/UE, qui impose une

évaluation éthique rigoureuse, une autorisation préalable des projets et des contrôles réguliers. L'utilisation des animaux est désormais strictement limitée aux situations où elle est scientifiquement justifiée.

Au-delà de ce cadre réglementaire, les standards internationaux se sont également structurés et diffusés.

Les principes des « 3R » — Remplacer, Réduire, Raffiner — se sont imposés comme le socle de référence. Ils visent à développer des méthodes alternatives dès que possible, à limiter le nombre d'animaux utilisés et à améliorer en continu leurs conditions de prise en charge afin de minimiser toute forme de souffrance, de stress ou d'inconfort.

Parallèlement, l'intégration de référentiels tels que ceux portés par l'AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care*) a contribué à harmoniser les bonnes pratiques à l'échelle mondiale, en renforçant les exigences en matière de bien-être animal, de qualité des installations et d'éducation des personnels impliquant des formations agréées par la CNEA (*Commission Nationale pour la protection des Animaux* utilisés à des fins scientifiques). Ces démarches volontaires viennent compléter les obligations réglementaires et participent à une amélioration continue des pratiques.

Ainsi, d'une pratique historiquement peu encadrée, l'expérimentation animale est devenue une activité strictement réglementée, guidée par des exigences éthiques fortes et intégrée dans un écosystème scientifique en mutation, où l'objectif est à la fois d'améliorer la qualité de la recherche et de réduire progressivement le recours aux animaux.

Expérimentation animale : une activité rigoureusement encadrée

Les établissements autorisés à recourir à l'expérimentation animale ainsi que les centres d'élevages et les fournisseurs, qu'ils soient privés ou publics, évoluent dans un cadre de contrôle particulièrement exigeant. Les équipes impliquées doivent justifier de compétences spécifiques et d'une habilitation réglementaire, garantissant un haut niveau d'expertise et de responsabilité.

Aucun projet de recherche utilisant l'animal ne peut être engagé sans avoir été préalablement évalué, autorisé et placé sous une surveillance étroite, assurant le respect de critères scientifiques, éthiques et réglementaires stricts à chaque étape.

L'origine des animaux est contrôlée. Ils doivent provenir exclusivement d'établissements élevage et de fournisseurs agréés par le ministère de l'Agriculture.

Le transport des animaux, organisé afin d'éviter la multiplication des élevages pour certaines espèces ou lignées, est également strictement encadré, dans le respect de leur bien-être et des exigences réglementaires.

Enfin, tous les établissements éleveurs, distributeurs et utilisateurs sont soumis à des inspections régulières (annuelle pour les centres d'élevage) — annoncées ou non — par les services vétérinaires de l'État (DDPP *Direction Départementale de la Protection des Populations*).

À ces contrôles s'ajoutent des audits internes et externes inscrits dans des démarches qualité structurées. La traçabilité des pratiques, la documentation des procédures et l'enregistrement des données constituent des obligations centrales, assurant transparence, rigueur et amélioration continue des pratiques.

➔ Démarche d'autorisation à projet : avant

Les chercheurs doivent soumettre un dossier complet décrivant les objectifs scientifiques, la justification du recours aux animaux, le nombre d'animaux requis et les mesures destinées à réduire douleur, stress et inconfort ; le choix des éleveurs sélectionnés faisant aussi partie des éléments contrôlés. Ce dossier est évalué par plusieurs instances, parmi lesquelles :

- Un comité d'éthique composé de différentes catégories professionnelles (vétérinaires, concepteurs, techniciens et membres non scientifiques), qui examine la pertinence scientifique, la justification éthique et le respect des principes des 3Rs.
- Le ministère chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, autorité compétente pour délivrer les autorisations de projet.
- Un *Comité National de Réflexion Ethique sur l'Expérimentation Animale* (CNREEA) rédige la réglementation associée à l'utilisation des animaux pour la recherche et réalise des audits réguliers des différentes structures (publiques ou privées) et de leur comité d'éthique.

➔ **Démarche d'autorisation à projet : pendant**

Une fois autorisé, le projet est suivi au cours de sa réalisation par :

- La *Structure du Bien-Etre Animal* (SBEA) de chaque établissement, chargée de conseiller, suivre et vérifier l'application des normes.
- Des vétérinaires désignés, responsables de la surveillance de la santé et du bien-être des animaux, disponibles et impliqués dans le suivi sanitaire.

➔ **Démarche d'autorisation à projet : compétences des personnes impliquées**

Enfin, les personnes impliquées dans réalisation du projet doivent être habilitées. Cette habilitation repose sur :

- une formation scientifique adaptée pour les concepteurs de projet, applicateurs de procédure et soigneurs (niveaux 1 à 3) et approuvée par la CNEA,
- et un maintien régulier des compétences pour conserver cette autorisation d'expérimenter (formations ou congrès scientifiques).

Expérimentation animale et méthodes alternatives : sortir d'une opposition simpliste

Dans le débat public, l'expérimentation animale est souvent présentée à tort comme opposée aux méthodes alternatives. En réalité, ces approches ne s'opposent pas : elles répondent à des besoins différents et se complètent.

Modèles *in vivo*, méthodes *in vitro*, approches *in silico*, organoïdes, organes-sur-puce ou intelligence artificielle sont mobilisés selon les questions scientifiques posées et les étapes du développement biomédical. Les innovations récentes apportent des avancées majeures, mais ne permettent pas, à ce jour, de remplacer entièrement les modèles *in vivo*, notamment lorsqu'il s'agit d'appréhender la complexité globale d'un organisme vivant. L'enjeu n'est donc pas de choisir entre ces méthodes, mais d'utiliser, à chaque étape, les outils les plus adaptés pour produire des données fiables et faire progresser la compréhension des maladies ainsi que le développement de nouveaux traitements.

Une perception parfois négative dans le débat public

Aujourd'hui, aborder l'utilisation des animaux à des fins de recherche scientifique — voire simplement y être associé — s'inscrit dans un contexte de plus en plus sensible et complexe.

Les acteurs de la recherche et du développement non clinique évoluent dans un environnement où leur rôle est parfois perçu de manière partielle ou simplifiée. Certaines représentations publiques ne reflètent pas toujours la réalité des pratiques ni les évolutions profondes du secteur, générant parfois des incompréhensions. Cette exposition constante aux attentes et aux questionnements sociétaux peut également contribuer, chez les professionnels, à une forme de fatigue compassionnelle, liée à la recherche permanente d'un équilibre entre engagement scientifique, exigences éthiques et sensibilité sociétale.

Les NAMs sont ainsi souvent présentées, dans le débat public, comme une alternative totale à l'expérimentation animale ; cette vision ne reflétant pourtant ni l'état actuel des connaissances scientifiques ni les exigences réglementaires en vigueur.

Parallèlement, l'essor des NAMs contribue à remodeler ce paysage. Si ces approches ouvrent des perspectives prometteuses, elles peuvent aussi susciter des surinterprétations, des attentes disproportionnées ou des représentations incomplètes de leurs capacités réelles, influençant ainsi la manière dont les approches scientifiques sont perçues et arbitrées.

En effet, malgré des progrès considérables, il demeure irréaliste de considérer que des systèmes reposant notamment sur l'assemblage de cellules, même au sein d'environnements hautement sophistiqués — modèles 3D, stimulations mécaniques, organes-sur-puce — puissent, à eux seuls, reproduire la complexité d'un organisme vivant dans son ensemble. La biologie humaine — comme animale — repose sur des interactions dynamiques et intégrées entre organes, tissus et grands systèmes de régulation (hormonal, immunitaire, nerveux, métabolique), auxquelles s'ajoutent les variations liées à leur environnement (climat, pollution, régime alimentaire, stress...) : autant de dimensions qui dépassent encore largement les capacités actuelles de ces approches.

Si cette évolution est porteuse d'innovations majeures, l'enjeu n'est pas d'opposer ces méthodes mais de les combiner intelligemment afin d'améliorer à la fois la qualité de la recherche et la réduction progressive du recours aux animaux.

CROs françaises : soutien au progrès biomédical, intégrer les meilleures approches au service de l'innovation

Les CROs françaises jouent un rôle stratégique au cœur du développement biomédical. En mettant à disposition des industriels et des sociétés de biotechnologies des modèles expérimentaux adaptés aux enjeux scientifiques et pathologiques, elles contribuent directement à rapprocher la recherche préclinique des réalités cliniques.

Aujourd'hui, leur mission ne repose plus sur une opposition entre approches *in vivo* et méthodes alternatives, mais sur leur intégration intelligente. Les CROs développent des stratégies combinant différentes technologies afin de produire des données plus pertinentes, de sécuriser le développement des candidats médicaments et de réduire, chaque fois que possible, le recours aux animaux lorsque des alternatives robustes existent.

Dans ce contexte, les CROs assument une responsabilité majeure : comprendre comment un candidat médicament agit à l'échelle d'un organisme, anticiper ses effets sur l'évolution des pathologies et identifier ses risques potentiels. Cette étape est indispensable pour garantir la sécurité et l'efficacité des futurs traitements.

Cette transformation est déjà à l'œuvre. Les NAMs ne sont plus des outils périphériques, mais des leviers scientifiques pleinement intégrés, qui enrichissent et renforcent les capacités d'évaluation non clinique.

Les modèles *in vivo* et les NAMs répondent à des besoins complémentaires. Les premiers permettent d'appréhender la complexité d'un organisme vivant dans sa globalité, tandis que les seconds — fondés notamment sur des cellules humaines ou des approches numériques — offrent une compréhension fine de mécanismes spécifiques. Leur combinaison constitue aujourd'hui un facteur clé de réussite dans le développement de nouvelles thérapies.

Strictement encadrées par la réglementation, les CROs françaises accompagnent l'ensemble des acteurs de la santé, des sociétés de biotechnologies émergentes aux grands laboratoires pharmaceutiques. Elles occupent ainsi une position pivot dans l'écosystème d'innovation, en apportant les expertises

scientifiques, réglementaires et opérationnelles nécessaires pour accélérer et sécuriser le développement des médicaments.

Auteurs :

Raafat Fares – ERBC ; Sylvie Pucheu – Cilcare ; Olivier Loget – CapEval Pharma ; Cyril Desvignes – Marshall BioResources