

Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale

(Articles R. 214-134 à 136 du code rural et de la pêche maritime)

Membres du Comité national¹

Pierre Mormede (Président), Nicolas Guy, Françoise Médale, Valérie Nivet-Antoine, Michel Tarpin, Patrick Gonin, Sophie Picavet, Véronique Mary, Sylvie Duclaux, Bijan Ghaleh, Francine Behar-Cohen, Nicolas Dudoignon, Jean-Claude Desfontis, Emmanuel Picavet, Jean-Luc Guichet, Edwige Aucharles, Fabien Marchadier, Raphaël Larrère, Sébastien Mouret, Sarah Bonnet, Dalila Bovet, Patricia Lortic, Georges Chapouthier, Amélie Romain, Léa Briard, Laurent Pinon (MESR), Soufiane Brun (MASA)

Avis sur l'appréciation rétrospective des projets impliquant des animaux à des fins scientifiques

Membres du groupe de travail : Véronique Mary (Animatrice), Edwige Aucharles, Patrick Gonin, Nicolas Guy, Valérie Nivet-Antoine, Amélie Romain

Finalisé à la séance plénière du 18 juin 2024

Validation télématique en date du 4 juillet 2024

¹ A la date du 18 juin 2024

Avis sur l'appréciation rétrospective des projets impliquant des animaux à des fins scientifiques

Abréviations : Appréciation rétrospective (AR) – Comité national de réflexion éthique en expérimentation animale (Comité national ou CNREEA) – Comité d'éthique en expérimentation animale (comité d'éthique) – Demande d'autorisation de projet (DAP) – Établissement utilisateur (EU) – Responsable mise en œuvre du projet (RMO) – Structure chargée du bien-être animal (SBEA)

I. Contexte -Exposé des motifs

L'évaluation éthique des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales consiste en une analyse comparative entre les avantages (bénéfices attendus) du projet et les dommages qu'il impliquera en relation avec les espèces animales utilisées et le nombre d'animaux, les contraintes auxquelles les animaux seront soumis et le degré de gravité des procédures. Cette analyse prospective peut-être complétée par une analyse rétrospective fondée sur les données générées au cours de la réalisation du projet sur la base des procédures mises en œuvre et des événements réellement survenus.

L'appréciation rétrospective (AR) des projets est un outil extrêmement puissant qui prend en compte les résultats et les impacts réels des projets, en vue de faciliter l'examen critique de l'utilisation d'animaux dans les procédures expérimentales et de déterminer les améliorations à apporter dans le domaine des 3R². En complément de l'évaluation éthique prospective permettant l'autorisation des projets, l'AR s'inscrit ainsi dans un processus d'amélioration continue de la démarche expérimentale visant à assurer une protection accrue des animaux utilisés au service d'une science de meilleure qualité.

La nécessité de procéder à une AR est déterminée lors de l'évaluation prospective des projets par le comité d'éthique en expérimentation animale (comité d'éthique) selon les conditions prévues à l'article R. 214-120 du CRPM³ :

- Les projets utilisant des primates ainsi que les projets impliquant au moins une procédure expérimentale de classe sévère, doivent faire l'objet d'une appréciation rétrospective.
- Les projets comprenant uniquement des procédures expérimentales de classe légère et sans réveil sont exemptés de l'obligation d'appréciation rétrospective.
- Toute autre situation est laissée à l'appréciation du comité d'éthique.

Dans tous les cas, l'AR s'applique à l'ensemble du projet (et pas uniquement à la partie du projet ou la procédure qui a motivé la nécessité de réaliser une AR).

Il incombe au comité d'éthique dont relève l'établissement utilisateur (EU) d'effectuer l'AR qui permet d'évaluer : *a) si les objectifs du projet ont été réalisés ; b) les dommages infligés aux animaux, y compris le nombre et les espèces des animaux utilisés et la gravité [réelle] des*

² Commission européenne, Direction générale de l'environnement, Respecter les animaux pour la science de demain : Directive 2010/63/UE sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques : évaluation des projets et appréciation rétrospective, Publications Office, 2018, <https://data.europa.eu/doi/10.2779/923688>

³ Article R214-120 - Code rural et de la pêche maritime - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

procédures ; et c) les éléments qui peuvent contribuer à renforcer l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement^{4,5}.

Si la réglementation indique bien quels en sont les objectifs, les circonstances dans lesquelles l'AR doit être réalisée, et par quelle autorité, elle reste floue sur les modalités et la temporalité de sa mise en œuvre. Par ailleurs, en France, aucune disposition n'est prévue pour assurer la diffusion des informations collectées dans les AR afin de les rendre disponibles et exploitables par la communauté scientifique.

Cet avis du Comité national a pour objectif de fournir des recommandations permettant de préciser les conditions d'application, de mise en œuvre, de communication de l'AR, d'harmoniser les pratiques d'analyse rétrospective, et de promouvoir leur usage afin de permettre aux acteurs de l'utiliser efficacement.

II. Recommandations :

Pour quel projet demander une AR ?

- Au-delà des dispositions réglementaires qui exigent de réaliser une AR, quand le projet contient au moins une procédure de degré de gravité « sévère » et/ou quand le projet prévoit l'utilisation de primates, le Comité national recommande aux comités d'éthique de considérer la demande de réalisation d'une AR dans les cas suivants :
 - Lorsque le projet comprend un modèle animal nouveau ou peu documenté (ex : nouvelle lignée transgénique, approche expérimentale innovante, nouvelle pratique d'un modèle connu) ;
 - Lorsque le projet comporte des procédures faisant l'objet d'une recommandation d'efforts continus de remplacement (ex : la production d'anticorps comme préconisé par le Comité national dans son avis à ce sujet⁶) ;

Quand réaliser l'AR ?

- Le Comité national recommande de réaliser l'AR dès que possible et dans un délai maximum d'une année à l'issue de la mise en œuvre du projet, lorsque les études sont terminées ou à l'issue de la date de fin d'autorisation du projet ;

Quels sont les acteurs de l'AR et leur rôle ?

- Le Responsable mise en œuvre du projet (RMO) :
 - Est en charge de collecter les informations nécessaires relatives à l'utilisation des animaux dans le cadre de la mise en œuvre du projet (statistiques d'utilisation, degrés de gravité réelle ...) en concertation avec le responsable de l'EU ;

⁴ Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

⁵ 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 <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>

⁶ <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sites/default/files/2023-02/avis-sur-l-utilisation-d-anticorps-d-origine-animale-ou-non-animale-valid-le-7-novembre-2022--26624.pdf>

- Rédige, en concertation avec la structure chargée du bien-être animal (SBEA), le document de synthèse contenant les éléments nécessaires à l'AR par le comité d'éthique ;
- Transmet le document de synthèse au comité d'éthique.
- La SBEA :
 - Assiste le RMO dans la préparation du document de synthèse.
- Le responsable de l'EU
 - S'assure que les AR sont effectuées conformément aux autorisations de projets.
- Le comité d'éthique :
 - Veille au respect de l'obligation relative à l'AR
 - S'assure que le document de synthèse fourni par le RMO est complet et permet de réaliser une AR conforme aux textes ;
 - Évalue le document de synthèse et apprécie les éléments fournis pouvant, le cas échéant, aboutir à des recommandations pour des projets/procédures comparables concernant la prise en compte des 3R, les degrés de gravité et les points limites, pour promouvoir une amélioration continue des pratiques.
- Le président du comité d'éthique
 - Valide que le comité d'éthique a effectué l'AR et que le projet est terminé, le cas échéant.
 - Transmet le résultat de l'AR au RMO.

Comme lors de l'analyse prospective, l'AR peut donner lieu à un temps d'échange et de discussion entre le comité d'éthique, le RMO et la SBEA.

Que doit contenir le document de synthèse qui permet au comité d'éthique de procéder à l'AR ?

- Les éléments fournis par le responsable de la mise en œuvre du projet (RMO) doivent permettre au comité d'éthique d'évaluer :
 - Si les objectifs ont été réalisés : le RMO doit fournir une analyse des résultats obtenus par rapport aux objectifs initiaux et expliquer les écarts éventuels ;
 - Les dommages réellement infligés aux animaux ainsi que les espèces et le nombre des animaux utilisés et la gravité réelle des procédures expérimentales : à cette fin, les statistiques réelles d'utilisation des animaux dans ce projet doivent être clairement fournies ; les écarts aux degrés de gravité prospectifs doivent être explicités/justifiés ; il est aussi recommandé de fournir les données chiffrées de recours aux points limites ;
 - Les éléments qui peuvent contribuer à renforcer l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement : application des points limites ; amélioration apportée en cours de projet (réduction justifiée des tailles de lots ; actions de raffinement des pratiques) ; données sur les essais de remplacement ; évaluation des possibilités de nouveaux raffinements susceptibles de découler, par exemple, des technologies émergentes, de nouvelles méthodes d'évaluation du bien-être, de l'établissement de «points limites» plus précoces, de nouvelles mesures d'hébergement ou d'élevage...
- Dans un souci d'harmonisation, le Comité national recommande l'utilisation de la trame⁷ proposée par la Commission européenne pour la transmission d'une mise à

⁷ Cf Annexe

jour du résumé non technique de projet dans la décision d'exécution UE 2020/569 de la Commission du 16 avril 2020 établissant un format commun et un contenu d'information pour la transmission des informations⁸ et de s'appuyer sur les supports et documents de travail diffusés par le Réseau national des comités d'éthique⁹ et le Réseau national des structures chargées du bien-être des animaux¹⁰.

Diffusion des données de l'AR et de ses conclusions :

Considérant que la connaissance des données fournies pour effectuer l'AR est susceptible d'améliorer la conception d'études similaires, sensibilise à l'utilisation appropriée des animaux et aux meilleures pratiques, contribuant ainsi à la réduction, évite aux autres utilisateurs de rencontrer les mêmes problèmes ou de reproduire des erreurs, et aide les comités d'éthique pour leurs futures évaluations prospectives, le Comité national encourage la diffusion de ces données.

- Au sein du comité d'éthique et du(des) EU(s) : Les données et les conclusions des AR doivent être diffusées à l'ensemble des acteurs y ayant contribué (RMO, SBEA, comité d'éthique), et au-delà à l'ensemble des personnels des EU concernés (personnels de recherche participant aux études ; personnels en charge du soin aux animaux) pour être exploités et pour alimenter une réflexion continue sur l'amélioration des pratiques *a minima* au sein de l'EU. Les comités d'éthiques sont encouragés à étendre cette diffusion à l'ensemble des EU qui lui sont rattachés.
- En externe : Le Comité national encourage les chercheurs et les comités d'éthique à participer aux futurs projets de plate-forme de partage de bonnes pratiques 3R en les alimentant avec les éléments pertinents issus des AR réalisées qui contribuent aux améliorations dans le domaine des 3Rs (ex : projets soutenus par le centre français FC3R¹¹).
- Afin de satisfaire les exigences de transparence, le Comité national encourage les autorités françaises à considérer la publication des données des AR via la transmission d'une mise à jour du résumé non-technique de projet sur la base européenne ALURES, et de ce fait le Comité national recommande que le document de synthèse soit anonyme et rédigé en termes non-techniques.

⁸ Décision d'exécution - 2020/569 - https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2020/569/oj

⁹ Document unique d'appréciation rétrospective des projets et sa notice : <https://www.sbea-c2ea.fr/documentation/guides-et-referentiels/> (V4 en date de 13 mars 2023)

¹⁰ https://www.sbea-c2ea.fr/wp-content/uploads/2024/06/Guide_SBEA-du-RN-SBEA-version-2024.06.04.pdf

¹¹ FC3R centre français - [Financement de projets - FC3R](#)

III. Annexe : Trame pour le document de synthèse permettant la collecte et la transmission des données nécessaires au comité d'éthique de procéder à l'AR

Cette trame est fondée sur le format proposé par la Commission européenne⁸ pour la transmission d'une mise à jour du résumé non technique de projet sur la base ALURES¹² qui est aussi repris dans les supports et documents de travail diffusés par le Réseau national des comités d'éthique⁹.

- RAISON DE L'AR :
 - Indiquer les raisons ayant conduit à la demande d'une AR lors de l'évaluation prospective de la DAP.

- REALISATION DES OBJECTIFS :
 - Expliquer brièvement si, et dans quelle mesure, les objectifs fixés dans le projet autorisé ont été atteints ;
 - Le cas échéant, indiquer les raisons pour lesquelles les objectifs n'ont pas été atteints ;
 - D'autres résultats importants ont-ils été obtenus ? Quels bénéfices ont résulté des travaux à ce jour, et d'autres bénéfices sont-ils attendus ?
 - Les résultats de ce projet ont-ils été diffusés, y compris dans les cas où les hypothèses ne se sont pas vérifiées ? Dans l'affirmative, préciser comment. Dans le cas contraire, indiquer quand et comment il est prévu de publier les résultats.

- NUISANCES REELLES :
 - Nombre d'animaux par degré de gravité réelle (et par espèce) ;
 - Le nombre d'animaux utilisés et les degrés de gravité réelle correspondent-ils aux estimations ?
 - Si le nombre réel d'animaux est supérieur au nombre estimé, fournir une explication ;
 - Si le nombre réel d'animaux est inférieur au nombre estimé, fournir une explication, à moins que la différence ne résulte de l'application du principe de réduction ou de raffinement ;
 - Si les degrés de gravité réelle divergent des degrés prospectifs, fournir une explication.
 - Le sort des animaux maintenus en vie à la fin de l'étude correspond-il au sort prévu ? Fournir une explication.

- ÉLÉMENTS SUSCEPTIBLES DE CONTRIBUER AU RENFORCEMENT DE L'APPLICATION DES « 3R » :
 - 1. Remplacement :
 - Les connaissances acquises dans le cadre de ce projet ont-elles permis de mettre en évidence ou d'élaborer de nouvelles approches susceptibles de remplacer tout ou partie des utilisations d'animaux dans des projets similaires (y compris la mise au point ou la validation de nouvelles méthodes *in vitro* ou *in silico*) ?
 - 2. Réduction :
 - Les connaissances acquises dans le cadre de ce projet permettraient-elles d'améliorer le dispositif expérimental afin de réduire encore l'utilisation d'animaux et, dans l'affirmative, de quelle manière ?
 - Fournir une explication lorsque le nombre d'animaux utilisés a été inférieur au nombre initialement estimé.

¹² <https://webgate.ec.europa.eu/envdataportal/web/resources/alures/submission/nts/list>

- 3. Raffinement :
 - Fournir une explication lorsque la gravité réelle des procédures a été moindre que celle initialement estimée.
 - Compte tenu des nouvelles connaissances acquises dans le cadre du projet, les modèles animaux utilisés sont-ils toujours les plus appropriés ? Préciser par espèce/modèle, s'il y a lieu.
 - Énumérer tout nouveau raffinement introduit durant le projet en vue de réduire les nuisances causées aux animaux ou d'améliorer leur bien-être.
 - Quelles sont les possibilités de nouveaux raffinements susceptibles de découler, par exemple, des technologies émergentes, de méthodes améliorées d'évaluation du bien-être, de l'établissement de « points limites » plus précoces, de mesures d'hébergement ou d'élevage ?
- 4. Autres :
 - Comment sont diffusés les résultats contribuant au renforcement de l'application des « 3R » ?

- :- :- :- :- :- :- :- :-