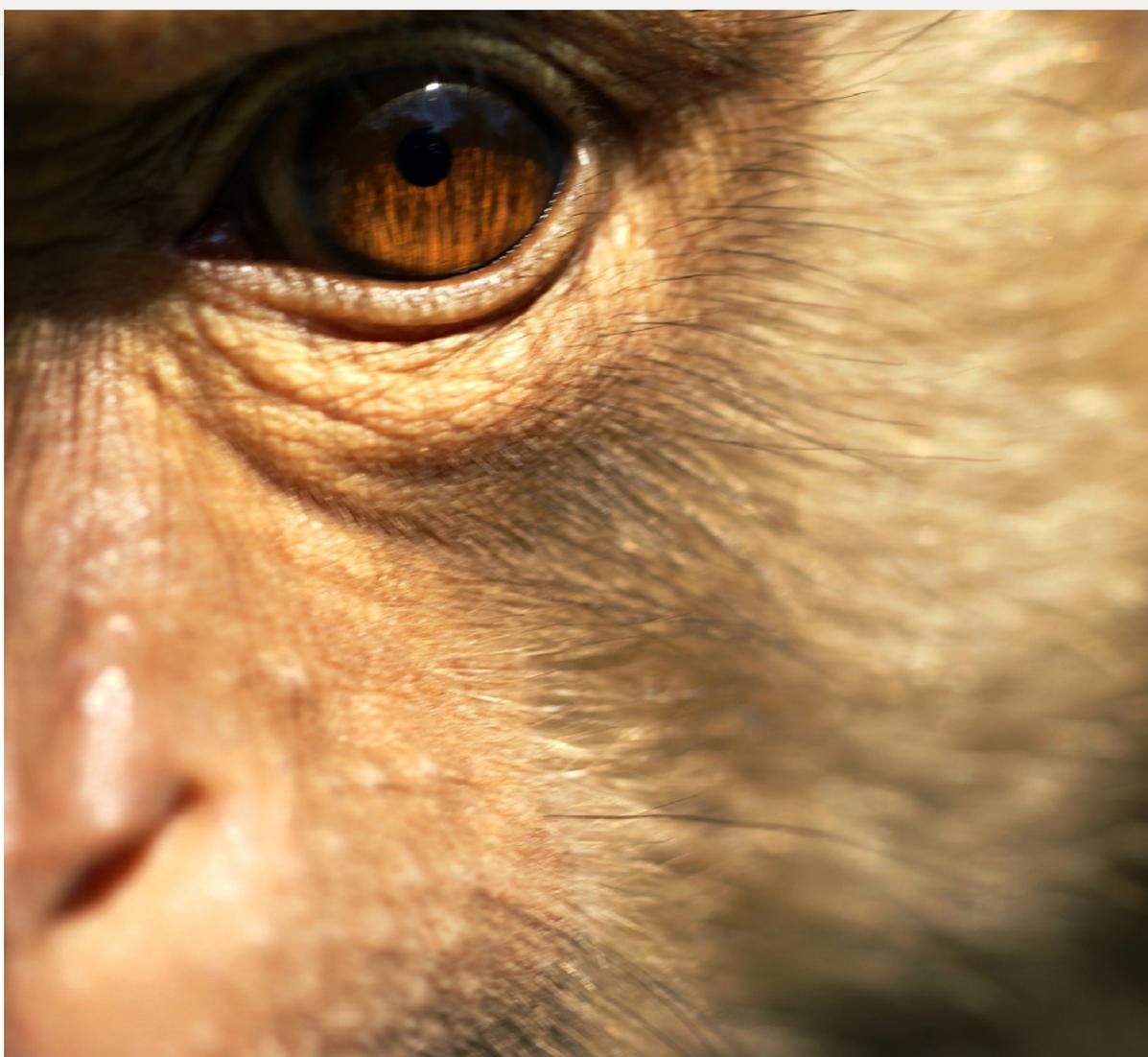


Rapport d'étude AOÛT 2017

////////////////

REEMPLACER L'UTILISATION DES PRIMATES NON HUMAINS
DANS LA RECHERCHE ET LES TESTS DE SÉCURITÉ EN FRANCE :

AMÉLIORER LA SCIENCE ET METTRE UN TERME À LA SOUFFRANCE



© jeanna/fotolia.com

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p. 3
A. LE CONTEXTE.....	p. 3
B. REMPLACER LES PNH PAR DES ALTERNATIVES : LA BONNE APPROCHE.....	p. 3
B-1. QUELLES RECHERCHES IMPLIQUENT ACTUELLEMENT DES PNH EN FRANCE ?	p. 4
B-2. COMMENT LA RECHERCHE RÉAGIT-ELLE AUJOURD'HUI FACE AUX RESTRICTIONS APPORTÉES DANS LES RÉGLEMENTATIONS NATIONALES ET EUROPÉENNES, RELATIVES AUX UTILISATIONS SPÉCIFIQUES DES PNH ?	p. 5
B-3. QUELLES MÉTHODES/APPROCHES ALTERNATIVES SONT DÉJÀ DISPONIBLES, À L'ÉTUDE OU NÉCESSITENT ENCORE DE NOUVELLES RECHERCHES/RESSOURCES ?	p. 8
B-4. COMMENT ÉLIMINER LES TESTS SUR LES PNH AU SEIN DE CHAQUE ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS ?	p. 9
C. FAVORISER L'ÉLIMINATION DE LA RECHERCHE SUR LES PNH DANS LES ÉTABLISSEMENTS	p. 10
C-1. TRANSFERT ET PLACEMENT DES ANIMAUX.....	p. 10
C-2. RECOURS AUX PNH DANS LE CONTEXTE D'UNE « INFECTION OU ÉPIDÉMIE PRÉSENTANT UNE MENACE POUR LA SANTÉ HUMAINE »	p. 11
C-3. BARRIÈRES POLITIQUES.....	p. 11
C-4. MESURES D'INTERDICTION TOTALE OU PROGRESSIVE DES EXPÉRIENCES SUR LES PNH..	p. 12
C-5. STOPPER L'UTILISATION DES PNH EST RÉALISABLE : DANS D'AUTRES PAYS, LA SITUATION ÉVOLUE.....	p. 12
CONCLUSION	p. 14



Siège social : BP 41 - 67065 Strasbourg
Département administratif et missions :
38 rue Saint-Cornély - 56340 Carnac
Tél. : 02 97 52 57 00 - Fax : 02 97 52 57 09
info@one-voice.fr www.one-voice.fr



SUIVEZ ONE VOICE SUR
VIMEO, YOUTUBE, FACEBOOK ET TWITTER

La France se trouve dans le peloton de tête des utilisateurs de primates non humains (PNH) pour ses recherches expérimentales. Pourtant la reconnaissance internationale de notre industrie scientifique ainsi que de notre capacité d'innovation, nous offre les atouts pour saisir le leadership dans le domaine des méthodes alternatives en bannissant le recours aux singes comme à tout autre animal. Après des décennies, les recherches sacrifiant les PNH n'ont pas réussi à fournir les remèdes espérés dans le traitement de certaines maladies graves. Notre pays, en prônant une approche plus éthique, permettrait également d'améliorer les résultats et la sécurité des humains.

Dans ce rapport, One Voice présente les moyens à mettre en œuvre pour opérer cette mutation et parvenir à éliminer les expériences sur les PNH au niveau national. Il procure également :

- un descriptif général de la recherche menée actuellement sur les PNH en France avec le type d'études entrepris et le nombre d'animaux utilisés ;
- des exemples significatifs illustrant les limites du modèle PNH pour soigner les humains ;
- des modèles éthiques d'approches rendant obsolète l'expérimentation sur les primates, méthodes de recherche scientifique réellement efficaces pour la santé des humains ;
- des études de cas lorsque l'utilisation des PNH a déjà été éliminée ou se trouve en passe de l'être dans d'autres pays européens et dans le reste du monde.

A - LE CONTEXTE

Des décennies de recherche sur les PNH n'ont fourni aucun remède miracle contre des maladies graves, telles que celles d'Alzheimer, de Parkinson², le cancer ou le sida. Pour justifier ces expériences, les savants rappellent souvent que les singes sont les animaux les plus proches de nous génétiquement. Mais cet argument implique aussi leur proximité en matière de sentience. L'intelligence, la sensibilité et les capacités cognitives des primates ne sont d'ailleurs plus à démontrer. Abolir les expériences sur les PNH relève donc autant de raisons scientifiques qu'éthiques. D'un point de vue médical, il faut laisser place à des technologies plus pertinentes pour améliorer la santé humaine. Que des tests menés depuis si longtemps sur des PNH n'aient pu aboutir à des succès cliniques, qu'ils aient vraisemblablement dévoyé des pans entiers de la recherche, démontre l'impératif de les abandonner, en France comme à l'étranger. D'un point de vue éthique, aussi essentiel, sinon plus, notre société doit de

toute façon rapidement mettre un terme à l'utilisation des PNH, car rien ne saurait justifier la souffrance animale.

B - REMPLACER LES PNH PAR DES ALTERNATIVES : LA BONNE APPROCHE

Avant tout, définissons avec précision les termes « remplacement » et « alternative ». Dans la phraséologie générale de l'expérimentation animale, ils sont souvent pris dans leur acception la plus large. On les emploie, par exemple, pour désigner la substitution des singes par d'autres animaux, notamment les rongeurs, considérés comme « moins sentients ». Par conséquent, pour plus de clarté, les deux termes ne seront employés dans ce rapport que dans leur véritable sens, à savoir :

- le remplacement complet de tous les animaux ;
- des méthodes alternatives exemptes d'animaux et recourant uniquement à des technologies *in vitro*, *in silico*, basées sur l'humain ou des données.

En outre, on imagine généralement que toute méthode sans recours à l'animal se résume à un test unique. Comme si celui-ci était capable, à lui seul, de remplacer les expériences évaluant des effets sur l'ensemble du corps d'un cobaye. C'est faux : dans bien des cas, on doit recourir à une combinaison ou une suite intelligente de méthodes hautement ciblées. Lesquelles sont en mesure de satisfaire une variété de finalités toxicologiques ou physiologiques, comme l'ont montré, par exemple, trois études établissant le chemin de l'effet néfaste (AOP) pour les tests de sensibilisation cutanée ³.

Une bonne approche suppose également d'évaluer, dès le départ, la nature de l'objectif scientifique et des informations requises, plutôt que de croire l'utilisation de PNH (ou d'autres animaux) forcément nécessaire. L'absence de réflexion sur le remplacement des expériences sur les singes s'oppose au principe fondateur de la recherche scientifique, celui d'inspirer de nouvelles idées. Le remplacement de l'expérimentation animale est en soi une « innovation ». Qu'il s'agisse de tests de toxicité ou de recherche fondamentale, l'accent devrait donc être mis sur la réponse à la question suivante : « Qu'essayons-nous de découvrir et quelles méthodes doivent être développées là où les modèles animaux (PNH et autres) ont échoué ? »

L'opinion publique joue aussi un rôle crucial. Elle s'est révélée, par le passé, un levier essentiel dans la protection des animaux, à leur bénéfice autant qu'à celui de la science. La grande majorité des Français sont contre la recherche sur les singes (et sur tous les animaux en général). Dans un sondage IPSOS commandé par One Voice en décembre 2016, 83 % des personnes interrogées approuvaient la « création d'une autorité indépendante chargée de vérifier que les expériences sur les animaux sont nécessaires et ne peuvent être remplacées par d'autres méthodes ». En outre, 76 % étaient favorables au financement public d'organismes scientifiques cherchant à développer des alternatives à l'expérimentation animale, et 81 % voulaient que les tests sur les PNH soient interdits (une proportion très similaire soutenant également l'interdiction des expériences sur les chats et les chiens). Un certain nombre d'acteurs de taille, dont des chercheurs, des politiciens, des associations de protection animale, partagent

cette ambition afin d'assurer une meilleure sécurité des patients, d'améliorer la recherche sur les maladies et de mettre fin à la souffrance animale en France.

Au niveau européen également, un réexamen de la présence des PNH dans la recherche biomédicale est en cours d'élaboration avec les mises à jour de l'Opinion émise par le SCHEER (Comité scientifique sur l'environnement et les risques environnementaux et émergents) ⁴.

Notre rapport souhaite fournir une étude de faisabilité du projet d'éliminer les expériences sur les PNH dans tous les établissements de recherche français. Un certain nombre de questions clés en découlent :

- 1 - Quelles recherches impliquent actuellement des PNH en France ?
- 2 - Comment la recherche réagit-elle aujourd'hui face aux restrictions apportées dans les réglementations nationales et européennes, relatives aux utilisations spécifiques des PNH ?
- 3 - Quelles méthodes/approches alternatives sont déjà disponibles, à l'étude ou nécessitent encore de nouvelles recherches/ressources ?
- 4 - Comment éliminer les tests sur les PNH au sein de chaque établissement français ?

B 1. QUELLES RECHERCHES IMPLIQUENT ACTUELLEMENT DES PNH EN FRANCE ?

Selon les statistiques officielles publiées par le ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MENESR), 1103 PNH ont été utilisés en France en 2014, soit 845 macaques crabiers, 149 babouins, 55 prosimiens (dont lémuriens et loris), 36 macaques rhésus, 14 vervets et 4 singes-écureuils. Le total équivaut à plus de 12 % de tous les PNH utilisés dans l'ensemble de l'UE cette année-là ⁵.

La France reste l'un des principaux usagers européens de PNH, avec l'Allemagne et le Royaume-Uni. Signalons qu'avec les modifications apportées en 2014 dans la déclaration des statistiques, les chiffres indiquent désormais le nombre

de « procédures complétées » tous les ans sur les animaux. Soulignons également que, sur les 1103 primates réquisitionnés en 2014, seulement 290 ont été exploités dans des tests à fins « législatives ou réglementaires », ce qui signifie que les 813 autres ont fait l'objet d'expériences sans obligation légale. (NB : concernant les tests toutes espèces confondues sur la même période, près de la moitié [49 %] n'avaient aucune fin légale non plus). En outre, 311 singes ont été utilisés dans plusieurs procédures.

Le recours aux PNH et aux autres espèces animales dans la recherche est systématiquement considéré comme un prérequis pour assurer la sécurité humaine. Pourtant, les chiffres ci-dessus le démontrent, seulement 26 % des singes sont utilisés chaque année dans ce but, c'est-à-dire pour des tests réglementaires de nouveaux produits. Ce pourcentage révèle une situation extrêmement problématique. Les scientifiques arguent que les expériences sur les animaux ne sont réalisées que par obligation légale, alors que la plupart d'entre elles se trouvent en vérité uniquement régies par la demande, avec seulement une faible proportion dédiée au respect des règles de sécurité nationales et mondiales. En outre, aucune obligation dans la législation française ou européenne n'impose l'emploi des PNH dans quelque procédure que ce soit.

Capturés à l'état sauvage (génération F0), les primates souffrent de la peur et de la détresse d'être arrachés à leur famille et à leur habitat naturel. Transportés ensuite sur de longues distances, ils quittent leur continent pour endurer un véritable supplice au sein des laboratoires. Les générations suivantes, élevées dans des centres spécialisés, sont envoyées à d'autres établissements en Europe et dans le monde entier. Air France reste l'une des rares compagnies aériennes adepte du transport des PNH pour la recherche, beaucoup d'autres transporteurs ayant cessé ce commerce⁶.

Selon les dernières statistiques de 2014, les quatre principales catégories de recherche utilisant des PNH en France sont :

- *Le développement, la production ou l'essai de produits médicaux, alimentaires ou chimiques à usage humain ou vétérinaire* (290 animaux, principalement des macaques crabiers).

- *La recherche fondamentale* (300 animaux, principalement des babouins), qui comprend notamment la recherche sur le cerveau, le système cardiovasculaire ou immunitaire. Les exemples récents incluent la recherche cognitive recourant à l'ALDM (*Automatic Learning Devices in Monkeys*)⁷, mais aussi des expériences sur des macaques utilisant tapis de course et appui-tête pour évaluer la démarche⁸, ainsi que des enregistrements cérébraux de lémuriens privés de sommeil⁹.

- *La recherche translationnelle ou appliquée* (495 animaux, là encore principalement des macaques crabiers), incluant la recherche classée dans la directive 2010/63/UE relevant « de la prévention, de la prophylaxie, du diagnostic ou du traitement d'affections humaines invalidantes ou potentiellement mortelles chez les êtres humains », dont la recherche sur les vaccins et les maladies infectieuses. Les exemples comprennent le test du vaccin contre le virus de la dengue¹⁰.

- *Des fins éducatives* (18 macaques crabiers).

B-2. COMMENT LA RECHERCHE RÉAGIT-ELLE AUJOURD'HUI FACE AUX RESTRICTIONS APPORTÉES DANS LES RÉGLEMENTATIONS NATIONALES ET EUROPÉENNES, RELATIVES AUX UTILISATIONS SPÉCIFIQUES DES PNH ?

Les détails relatifs au nombre de singes détenus et la nature des expériences menées par chaque établissement de recherche sont indisponibles. Il n'existe aucune liste les recensant dans le domaine public. One Voice a officiellement demandé cette information au MENESR. Néanmoins, certaines données sont accessibles sur les principaux sites de recherche. Nous présentons ci-dessous celles concernant l'élevage et les conditions de détention des animaux, ainsi que des exemples d'études.

Toutes les expériences sur les PNH en France sont supervisées par l'agence de recherche du gouvernement national, à savoir le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) sous la responsabilité du MENESR¹¹. L'Institut des Sciences Biologiques (INSB) est l'un des instituts clés du CNRS concernant la recherche animale¹².

Selon la « Charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale »¹³, « des comités d'éthique en matière d'expérimentation animale ont été créés à l'initiative d'établissements publics ou privés ». Répertoriés sur le site du MENESR (2015), ils correspondent aux 126 établissements de recherche animale¹⁴. Aux cotés des universités, figurent des groupes industriels dont les CROs (organismes de recherche sous contrat) ainsi que les fournisseurs d'animaux et de services de tests internationaux. Parmi lesquels : Covance, important pourvoyeur de PNH et d'autres animaux¹⁵ ; Sanofi, dont les recherches portent notamment sur le vaccin contre le virus de la dengue chez les singes¹⁶ ; et CiToxLab qui exploite aussi des PNH¹⁷. Au sein des établissements individuels, certaines divisions et facultés utilisent systématiquement des singes dans la recherche fondamentale et translationnelle, mais aussi pour des essais sous contrat et la vente commerciale de tissus et produits sanguins simiens. Voici, par exemple, deux centres clés :

Le Centre de Primatologie (CdP) de l'Université de Strasbourg¹⁸, qui détient en moyenne 800 singes appartenant à dix espèces différentes, dont des macaques, des marmousets (ouistitis) et des capucins. CdP opère avec le SILABE (*Simian Laboratory Europe*)¹⁹, qui propose des essais sous contrat sur les PNH, des échantillons de tissus et de sang ainsi que l'envoi de PNH à d'autres laboratoires.

La Station de Primatologie (SdP) basée à Rousset-sur-Arc dépend du CNRS et élève/abrite environ 600 macaques, babouins et singes-écureuils destinés à la recherche. Elle assure l'approvisionnement régulier d'autres sites en France et dans le monde²⁰.

Ces deux centres œuvrent au sein d'un partenariat de recherche connu sous le nom d'EUPRIM-NET (*European Primate Network*)²¹. Le CNRS offre une « visite virtuelle » d'une animalerie de macaques dans l'un de ses laboratoires de recherche en neurosciences²². Si le circuit comprend la visite des singes dans leur enclos, il ne va pas jusqu'à présenter le type de procédures qu'ils subissent... Or, la recherche expérimentale menée sur les macaques au département des neurosciences du CNRS de l'Université de Lyon implique : a) l'implantation chirurgicale de certains dispositifs per-

mettant des mesures oculométriques ; b) une série de tests comportementaux au cours desquels les singes, la tête immobilisée, sont placés sur des chaises de contention et positionnés face à face. Séparés les uns des autres par des écrans tactiles transparents, ils reçoivent soit une « récompense » (jus de fruit), soit de l'air dans les yeux, en fonction de leurs performances. Il s'agit de « motiver les animaux à effectuer la tâche de décision sociale », y compris les laisser perdre jusqu'à 10 % de leur masse corporelle par restriction d'eau. Restriction dont on reconnaît qu'elle est « susceptible d'impliquer un certain niveau de stress inévitable »²³.

L'Université de Bordeaux a, quant à elle, transformé la recherche animale en routine sur ses campus. Son animalerie Primates²⁴ du bâtiment NeuroCampus dispose d'un espace de logement individuel pour 22 singes. Y sont pratiquées des expériences invasives de recherche sur le cerveau, dont la stéréotaxie et la neuronavigation. Le site s'est engagé dans une collaboration mondiale autour des recherches sur les PNH.

Le Centre hospitalier Lyon Sud de l'Université de Lyon est pour sa part l'un des plus grands hôpitaux d'enseignement en France. Largement impliqué dans la recherche animale, il pratique, entre autres sur des PNH, des expériences invasives concernant la maladie de Parkinson²⁵. Il travaille conjointement avec plusieurs centres de recherche sur le cancer et les neurosciences en région lyonnaise, dont un solide réseau à Bron^{26, 27, 28, 29}.

Quant au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, ses recherches expérimentales récentes sur les singes ciblent : a) la tentative d'imitation du comportement psychologique « actif » ou « passif » chez les humains qui « nous a jusqu'ici échappé » ; b) l'amélioration des « connaissances partielles » sur le comportement des macaques ; et c) la description des difficultés persistantes, en dépit de décennies de recherche, à combler les lacunes en matière de connaissance des primates humains et non humains³⁰.

Les exemples que nous citons ici ne fournissent qu'un aperçu des différents types de recherche expérimentale conduits sur les primates en France. Une meilleure communication sur leur nombre et leur nature permettrait de dresser un bilan plus approfondi. Ainsi, un dialogue aurait



des chances de s’instaurer. Soutien et conseils seraient dispensés sur la manière dont chaque établissement peut éliminer les procédures sur les PNH, notamment afin d’évaluer les recherches considérées comme présentant « un danger pour la santé humaine », ainsi que les procédures « légalement requises », par rapport à celles « non légalement requises » (290 vs 813 singes respectivement en 2014). Les statistiques nationales devraient également transmettre de plus amples détails sur les types de recherches effectuées dans les principaux domaines. En recherche fondamentale, par exemple : combien d’études portent sur le cerveau, le cancer ou le système immunitaire ? Il ne s’agit pas là d’un type de recherche légalement requis. Par conséquent, il faut le justifier publiquement et dans la plus grande transparence. Comme indiqué précédemment, il n’existe aucun mandat juridique spécifique pour utiliser des PNH dans une procédure. À lui seul, c’est un argument imparable en faveur d’un plan national d’élimination de la recherche sur les singes et de son remplacement par de meilleures alternatives.

Excellent exemple de l’urgence à instaurer cette mesure : l’exploitation de 18 macaques à des fins éducatives en 2014. Le nombre relativement

« faible » de PNH utilisés (par rapport à d’autres animaux) apporte une preuve supplémentaire au fait que cette catégorie de recherche doit être réévaluée en priorité. Selon l’article R214-105 (objectif 1F) du Code rural, celle-ci est destinée à « l’enseignement supérieur ou la formation professionnelle ou technique conduisant à des métiers qui comportent la réalisation de procédures expérimentales sur des animaux ou les soins et l’entretien de ces animaux ainsi que la formation professionnelle continue dans ce domaine. »³¹ Beaucoup estiment qu’une telle utilisation des PNH exclusivement à des fins de développement de carrière est injustifiable. Les ressources pédagogiques seraient plus bénéfiques à la formation du personnel de recherche aux méthodes alternatives disponibles. FRANCOPA – la plate-forme française dédiée au développement, à la validation et à la diffusion de méthodes alternatives en expérimentation animale – joue justement un rôle national dans leur promotion (sous forme d’ateliers et de séminaires)³². Toutefois, les établissements de recherche et le CNRS doivent prendre davantage leurs responsabilités afin de mieux faire connaître l’ensemble des technologies non animales existantes et assurer la compétence des scientifiques en ce domaine.

B-3. QUELLES MÉTHODES/APPROCHES ALTERNATIVES SONT DÉJÀ DISPONIBLES, À L'ÉTUDE OU NÉCESSITENT ENCORE DE NOUVELLES RECHERCHES/RESSOURCES ?

Concernant les primates, le principe des « 3R » ne s'est concentré à ce jour que sur les « 2R ». Il s'agit des impératifs de « réduction » et de « raffinement », par exemple en matière de soins, d'élevage et de détention, avec des initiatives visant à réduire le nombre de singes utilisés dans les procédures. Si, naturellement, aucune de ces deux exigences ne doit être mise de côté, accorder une attention particulière au « remplacement » n'en demeure pas moins une urgence critique, tant sur le plan éthique que médical. La préoccupation toujours croissante par rapport au taux d'attrition des médicaments ³³ le démontre. Certes, des modèles *in vitro* relatifs aux PNH ont été développés, mais la majorité d'entre eux utilisent des tissus provenant d'animaux tués à la fin d'autres procédures. Dans bien des cas, ils s'apparentent donc à des tests « complémentaires » et non de « remplacement » ³⁴.

Or, de nombreuses approches alternatives à l'utilisation des PNH sont disponibles. Pourquoi les sous-employer ? Ces méthodes, pertinentes pour la santé humaine, ont déjà prouvé qu'elles fournissaient de meilleures informations sur les maladies et la sécurité. Il faut donc y recourir au plus vite pour remplacer l'utilisation des primates. Elles comprennent :

- l'amélioration de l'exploitation des données d'essais cliniques impliquant directement des patients/volontaires sains. Par exemple l'utilisation d'informations cliniques issues d'études d'imagerie humaine sur des dépôts ferreux dans le cerveau ³⁵, à la place d'expériences stéréotaxiques hautement invasives dans le cerveau des macaques ³⁶ ;
- des études sur la population humaine et son épidémiologie. Par exemple, les stratégies préventives anti-VIH se substituant à plusieurs décennies d'expériences sur les PNH ;
- des techniques d'imagerie humaine, non invasives et très avancées, offrant une grande précision spatiale et temporelle ;
- une variété de méthodes *in vitro* et *in silico* déjà capables de se passer (ou en ayant le potentiel)

des PNH. Notamment les organes sur puce ³⁷, le microdosage ³⁸ et les organoïdes en 3D ³⁹ ;

- L'exploitation des biobanques, bases de données et modèles de simulation. Elles transmettent des informations sur le comportement humain, intéressantes pour renforcer la sécurité et aider au traitement des maladies, sans tests sur les animaux ⁴⁰ ;
- Les progrès de la médecine personnalisée. Celle-ci permet une étude « sur mesure », ciblée, de chaque patient, rendant les tests sur les PNH et autres animaux quasi inutiles ⁴¹.

Evidemment, si encourager des alternatives à l'utilisation des PNH (ou de tout autre animal) s'impose, cette seule ambition ne suffit pas. La connaissance requise pour atteindre un objectif scientifique donné devrait figurer systématiquement au cœur des nouveaux projets de recherche fondamentale et appliquée, puisque des méthodes plus prévisibles, fiables et pertinentes pour la santé humaine existent. Singulièrement, ces alternatives s'avèrent généralement moins onéreuses que les tests sur les animaux. Une bonne approche suppose donc de se demander : « À quelle question voulons-nous répondre pour améliorer la sécurité et la santé des humains ? » Heureusement, les nouvelles générations de scientifiques ne considèrent pas nécessairement les PNH comme l'« étalon-or » et se montrent plus ouvertes à une recherche avancée pertinente d'un point de vue humain. De nombreuses technologies basées sur l'humain sont actuellement disponibles et font perdre toute pertinence à la recherche animale. Elles sont simplement meilleures et le fruit d'une science moderne en action.

Manque de pertinence ou de bénéfice médical pour les humains

Les utilisateurs de PNH les considèrent comme les « meilleurs modèles » humains, alors même que les thérapies cliniques issues de ces expériences se soldent généralement par des échecs. L'examen systématique des données issues des expériences sur les PNH ont révélé un manque de concordance avec l'humain, par exemple au niveau des tests de toxicité pour prédire la présence ou l'absence d'effets indésirables ⁴². Des éléments de preuve supplémentaires ont été apportés à l'issue de plusieurs analyses, notamment le rapport Bateson qui a passé en revue

une décennie de recherches sur les PNH et noté comment « dans la plupart des cas, cependant, il y a très peu d'éléments faisant état d'un réel bénéfice médical sous forme de changements tant au niveau de la pratique clinique que des nouveaux traitements ⁴³. »

En janvier 2016, la tragédie résultant d'un essai clinique de phase 1 (effectué pour la première fois sur l'humain) au CRO Biotrial de Rennes a fait grand bruit : six hommes volontaires sont tombés gravement malades et un autre est décédé. Le médicament, fabriqué par Bial, une société pharmaceutique portugaise, était destiné aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson, du cancer et d'autres pathologies ⁴⁴. Des tests, pratiqués préalablement sur des animaux de plusieurs espèces (dont des macaques), n'ont pas permis de prédire les effets dévastateurs sur les humains.

Une autre étude préclinique menée récemment par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), a utilisé des babouins pour tester un type de médicament similaire à TGN1412. Ce dernier, un anticorps monoclonal, avait provoqué en 2006 des effets indésirables potentiellement mortels chez les patients lors d'un essai clinique, malgré des tests sur des PNH et d'autres animaux. Conclusion de la nouvelle étude : la réaction des babouins est plus faible que celle des humains et les « modèles actuels de primates non humains utilisés pour l'évaluation toxicologique préclinique ne sont pas prédictifs du résultat clinique chez l'humain ⁴⁵ ».

B-4. COMMENT ÉLIMINER LES TESTS SUR LES PNH AU SEIN DE CHAQUE ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS ?

Comme mentionné précédemment, 126 établissements de recherche animale sont recensés en France (chiffres de décembre 2015), tous dotés de leurs comités d'éthique respectifs ⁴⁶.

Selon la charte nationale¹³, chaque établissement est tenu de rendre publiques les activités de son comité. Cela permettrait un aperçu des travaux entrepris pour réduire ou éliminer les procédures sur les PNH et les autres espèces. En outre, l'article 5 stipule certains « principes généraux », parmi lesquels :

« Une réflexion sur le bien-fondé scientifique, éthique et sociétal du recours aux animaux doit précéder toute démarche expérimentale.

Les méthodes et techniques visant à supprimer ou à réduire au strict minimum les atteintes aux animaux doivent être systématiquement recherchées. Le développement et la promotion de ces méthodes et techniques doivent être largement favorisés.

Le recours à l'avis d'un comité d'éthique doit précéder toute expérimentation impliquant des animaux. »

Première étape d'importance pour chaque établissement : passer en revue l'ensemble des procédures menées sur les PNH (et toutes les autres espèces), en identifiant celles susceptibles d'être immédiatement abandonnées - autrement dit, celles ne nécessitant pas officiellement de remplacement. Si cette démarche était entreprise, on constaterait probablement que la majorité des recherches relèvent de cette catégorie. En partageant ces observations (via le MENESR et/ou FRANCOIPA), les établissements amélioreraient du même coup leurs pratiques.

De nombreuses publications scientifiques démontrent les limites du recours aux PNH, le manque de pertinence clinique de ces recherches et leur faible taux de transposition à l'humain. Citons l'exemple de ces expérimentations pratiquées en série par l'armée française : durant des mois, des babouins ont été empoisonnés par rayonnements. Résultat ? Maladies graves et décès. Utilité ? Aucune. La plupart de ces tests n'ont pas été pris en compte dans le bilan final de l'étude car le « type d'échantillonnage intrusif ne serait pas pratique dans le domaine ⁴⁷ ». Une telle démarche n'apporte donc strictement aucun bénéfice aux militaires, tout en provoquant des légions de cadavres parmi les primates.

D'autres exemples mentionnent des recherches cardiovasculaires menées sur des macaques, comportant des interventions chirurgicales destinées à bloquer leurs artères coronaires et à provoquer des crises cardiaques. Les singes sont ensuite tués pour observer les effets de la transplantation de cellules souches, censées réparer leurs cœurs endommagés ⁴⁸. L'étude précise que le

coût élevé des primates limite leur utilisation et que les résultats doivent, par conséquent, être appréhendés avec prudence, empêchant des « conclusions significatives ». Plusieurs singes sont décédés en cours d'expérience et leur sensibilité à l'ischémie (diminution de l'apport sanguin artériel à un organe) diminue encore plus la marge d'interprétation des résultats.

Afin d'améliorer le partage des données et des connaissances, la formation et l'éducation aux bonnes pratiques devraient devenir systématiques. Cette mesure aurait le double mérite de favoriser l'exploitation des informations pertinentes pour l'humain, tout en réduisant la quantité de doublons et de nouvelles expérimentations inutiles. Autre point essentiel : rendre la publication des données négatives ou nulles obligatoire, au lieu d'uniquement les encourager par de simples recommandations ou directives. L'utilisation des animaux s'en trouverait immédiatement diminuée et l'innovation stimulée. Il

n'est évidemment pas question d'arrêter la recherche, mais de la transformer puisqu'il existe de meilleurs modèles, plus fiables, capables de prédire avec précision l'efficacité et la sécurité d'un remède. Afin de répondre aux questions scientifiques plus rapidement et efficacement, l'accent doit être mis sur la recherche sans animaux, et non sur les tentatives de substituer une espèce à une autre.

C- FAVORISER L'ÉLIMINATION DE LA RECHERCHE SUR LES PNH DANS LES ÉTABLISSEMENTS

C-1. TRANSFERT ET PLACEMENT DES ANIMAUX

L'élimination de la recherche sur les PNH pose plusieurs problèmes pratiques, parmi lesquels le transfert, le placement et/ou l'adoption de tous les animaux, dans la mesure du possible. Sur la base des chiffres actuels, cela suppose, par

exemple, le placement des 1103 singes utilisés en 2014, ainsi que celui des milliers de primates prisonniers des établissements d'élevage et de recherche. En dépit de la planification minutieuse nécessaire, l'enjeu est réalisable grâce à une coopération nationale et internationale, une fois négociée l'élimination de la recherche sur les PNH. Ce genre d'opérations a été réalisé avec succès par le passé. En témoigne, par exemple, le placement à grande échelle de singes de laboratoire dans des sanctuaires ⁴⁹ en Grande-Bretagne, et le transfert d'animaux dans de nouveaux lieux de vie ⁵⁰ aux États-Unis (la recherche sur les chimpanzés est encore en phase d'élimination dans ce pays).



© James Michael Doney/Shutterstock.com

C-2. LE RECOURS AUX PNH DANS LE CONTEXTE D'UNE « INFECTION OU ÉPIDÉMIE PRÉSENTANT UNE MENACE POUR LA SANTÉ HUMAINE »

Le Code rural français ⁵¹ (transposé par la directive européenne 2010/63/UE)⁵² stipule que les procédures animales ne sont autorisées que si elles respectent un certain nombre de critères, y compris dans le cas de la recherche translationnelle. À savoir : « *la prévention, la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement de maladies, de mauvais états de santé ou d'autres anomalies ou de leurs effets chez l'homme, les animaux ou les plantes* ». En outre, concernant les PNH, l'article 8 de la directive précise que, selon les critères ci-dessus, toute procédure « *est appliquée en vue de la prévention, de la prophylaxie, du diagnostic ou du traitement d'affections humaines invalidantes ou potentiellement mortelles* », autrement dit, si la santé publique est menacée directement et de façon urgente. Un tel énoncé implique que certains types de recherche ne devraient déjà plus être permis en France. Cependant, les restrictions et circonstances particulières relatives à l'utilisation des PNH dans le Code rural et la directive de l'UE se trouvent quelque peu battues en brèche par la quantité de critères fournis. Ceux-ci valident finalement la quasi-totalité des objectifs justifiant une procédure... De plus, ces « permissions » ne sont pas accordées avec une obligation de rapports complets décrivant les singes utilisés (macaques, babouins, marmousets...), de détails concernant les procédures (recherche de vaccins d'urgence, tests de médicaments en cas de menace majeure pour la santé publique...) et, si les objectifs scientifiques ont été respectés, de la publication de l'ensemble des données (y compris les résultats négatifs ou nuls). Rien ne permet donc de mesurer leur portée réelle et donc d'engager la mise en place de solutions plus efficaces sans recours aux PNH.

Le Code rural stipule également que ces procédures doivent être « strictement nécessaires ». Ce point capital fait l'objet d'interprétations très variées. En réexaminant les chiffres de 2014, et en conduisant une analyse correcte des risques et des bénéfices, on voit mal comment les expériences non légalement requises et dans lesquelles plus de 800 singes ont été utilisés peuvent toutes être considérées comme « strictement

nécessaires ». Et, d'un point de vue strictement éthique, aucune expérimentation sur les PNH n'est, quoi qu'il en soit, justifiable.

C-3. BARRIÈRES POLITIQUES

L'ensemble des établissements de recherche nationaux disposent des moyens de procéder à une analyse radicale de leur utilisation des PNH, y compris une évaluation rétrospective (comme prévu par la Directive 2010/63/UE). Les structures sont aussi en mesure de se livrer à un examen rigoureux de l'ensemble de leurs procédures afin d'identifier celles qui peuvent être abandonnées sur-le-champ (c'est-à-dire dont le remplacement n'est pas jugé nécessaire). Outre les expériences déjà décrites, on trouve pléthore d'études seulement motivées par la curiosité. À titre de nouvel exemple, citons ces babouines soumises à des échographies en cours de grossesse pour prédire des résultats cliniques ⁵³, alors que de telles techniques sont déjà utilisées pour aider les femmes enceintes, et fournissent chez ces dernières des résultats beaucoup plus pertinents ⁵⁴. Ou encore ces tests, pratiqués sur des lémuriniens, pour évaluer l'impact des régimes hypocaloriques sur le métabolisme ⁵⁵. Ce sont des procédures qui peuvent, et devraient être, directement menées lors des essais cliniques.

Mais avant d'éliminer la recherche sur les PNH, un obstacle de taille reste à surmonter. Même si toutes les preuves de leur inefficacité sont rassemblées, même si la question éthique est entendue, les singes sont encore appelés « étalon-or » par ceux qui les utilisent. De nombreux membres de la communauté scientifique recourant systématiquement aux PNH hésitent à s'arrêter car ils ont construit des carrières, mis au point des programmes de recherche approfondis, lancé des subventions/financements autour de cette pratique, et s'y trouvent enracinés. Les persuader de changer d'attitude prend du temps, réclame de la persévérance, des efforts et de l'argent. Certains, même avec de bonnes intentions, trouvent encore très difficile de modifier leur manière d'agir. « *Les chercheurs français en formation ne sont pas autorisés à exclure l'expérimentation animale de leurs études. Ainsi, les futurs scientifiques apprennent un mode de travail qui implique nécessairement des tests sur les animaux* ⁵⁶. » Par conséquent, le principal vec-

teur de changement doit venir de l'extérieur du milieu de la recherche animale. Le remplacement des primates et de l'ensemble des espèces animales des procédures scientifiques mérite d'être confié à des experts. Ceux-ci sont d'ailleurs tout à fait prêts à travailler en ce sens avec le secteur de la recherche animale.

D'une manière générale, il faut noter que les questions soulevées par l'élimination de la recherche sur les PNH demeurent liées à diverses préoccupations positives et négatives, ainsi qu'aux politiques financières et d'intérêts, parmi lesquelles :

- la fin de la recherche sur les singes favorisera l'innovation scientifique et le développement de nouvelles méthodes ;

- la France a une excellente opportunité de devenir un leader mondial dans le domaine d'une recherche pertinente au niveau humain, en s'appuyant sur la recherche et le développement, via par exemple l'interdiction des tests cosmétiques au sein de l'UE ;

- l'hypothèse selon laquelle les recherches se déplaceraient de la France vers l'étranger à la suite de l'interdiction du recours aux grands singes et des tests cosmétiques sur les animaux ne repose sur aucune preuve empirique.

Un argument hautement persuasif pour mettre fin aux expériences sur les PNH concerne les coûts. Les méthodes alternatives reviennent moins cher, sont plus productives, plus pertinentes sur le plan de la santé humaine, et donc plus efficaces que les tests sur les singes. La recherche sur les PNH est onéreuse et financée en grande partie par le contribuable, ce qui la rend plus dépendante des facteurs politiques et sociaux. Dans un rapport de 2014 de l'ECEAE ⁵⁷, listant les dépenses consacrées aux alternatives par les États membres de l'UE, la France n'a pas confirmé la part de son budget scientifique annuel (46,545 millions d'euros) qui y était affectée. Idem dans la précédente mise à jour, établie par FRANCOPA en 2010 ⁵⁸ : elle fait apparaître le manque de financement des alternatives et la façon dont elles sont souvent considérées comme complémentaires plutôt que destinées à remplacer l'expérimentation animale. Elles ne représentent donc pas un domaine de recherche en soi. FRANCOPA a publié un autre

rapport (mis à jour en 2016) sur « L'état des méthodes alternatives dans le domaine de l'expérimentation animale en France » ⁵⁹.

Le CNRS déclare mettre de côté « 2 millions d'euros par an, pour l'aide à la réalisation de projets dotés d'un fort potentiel d'innovation » et offrir « 180 sessions de formation chaque année pour ses laboratoires et partenaires techniques » ⁶⁰. L'organisme se considère également comme un « moteur de l'innovation » et énumère les activités qu'il présente comme siennes, telles que « Promouvoir la découverte » et « Partager les connaissances ».

C-4. MESURES D'INTERDICTION TOTALE OU PROGRESSIVE DES EXPÉRIENCES SUR LES PNH

Bien que les expériences sur les PNH aient toujours leurs adeptes, imposer un délai limite pour une interdiction totale de ces pratiques permettrait d'améliorer le développement des méthodes alternatives. Preuve de l'efficacité d'une telle politique : l'interdiction des cosmétiques testés sur les animaux et de leur commercialisation opérée par l'UE de 2009 à 2013. Cette mesure a connu des retards importants, des obstacles politiques et des contestations juridiques pour tenter de la renverser, mais finalement, bon nombre des méthodes sans animaux disponibles aujourd'hui ont été obtenues grâce au délai limite. On a fini par reconnaître que se servir des animaux pour tester des cosmétiques était moralement injustifiable.

Compte tenu de la forte charge émotionnelle entourant l'utilisation des primates et des problèmes moraux qu'elle soulève, il est tout aussi impérieux d'envisager son interdiction à court terme. Cela conduit aussi à poser la question suivante : « *Quelles technologies avancées auraient pu être développées si l'utilisation des PNH n'avait jamais été permise ?* »

C-5. STOPPER L'UTILISATION DES PNH EST RÉALISABLE : DANS D'AUTRES PAYS, LA SITUATION ÉVOLUE

Pays-Bas

Le ministre de l'Agriculture a chargé le Comité national néerlandais pour la protection des

animaux utilisés à des fins scientifiques (NCad) d'élaborer une proposition sur la façon dont les Pays-Bas pourraient devenir leader en matière de tests sans animaux. En réponse, le rapport NCad ⁶¹ expliquait comment « *les tests sur animaux, légalement prescrits pour la recherche sur la sécurité des substances chimiques, des ingrédients alimentaires, des pesticides et des médicaments (dont les médicaments vétérinaires) peuvent être supprimés d'ici 2025* ». En outre, le document précise que « *pour la recherche scientifique fondamentale, les possibilités de réduire les tests sur animaux varient d'un domaine de recherche à l'autre. Ici, des objectifs doivent être définis pour chaque domaine afin de savoir comment les tests sur animaux peuvent être réduits* ». D'heureuses initiatives visant à éliminer les expériences menées au sein du plus grand centre de recherche de primates en Europe, le BPRC ⁶², sont également présentées.

Depuis sa publication, la proposition du gouvernement néerlandais a été grandement appréciée. Voici un bon exemple de la manière dont un État membre peut aller plus loin que la directive 2010/63/UE pour réduire et supprimer l'expérimentation animale. En particulier dans le cas des PNH, la directive ne suggérant à leur sujet qu'une interdiction potentielle de la capture d'individus sauvages d'ici 2027 (article 10 et annexe II) ⁶³. Dans la réglementation française, ce point est également stipulé dans l'« *Arrêté du 1^{er} février 2013 fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés* », prévoyant des délais similaires par lesquels les PNH doivent être obtenus auprès d'« *éleveurs ou de fournisseurs agréés* » ⁶⁴.

Les Pays-Bas ont utilisé 563 769 animaux en 2014 (dont 161 PNH). La même année, la France en a réquisitionné le triple et, concernant les singes, presque sept fois plus. Une situation d'autant plus aberrante que la France dispose d'un cadre idéal pour avancer une proposition similaire en vue d'éliminer l'expérimentation animale, avec une analyse rigoureuse des expériences sur les PNH comme point de départ.

Un certain nombre de pays européens n'utilisent déjà pas de PNH, au moins dans certaines recherches en raison d'interdictions, souvent

politiques. Par exemple, la Norvège, l'Autriche, le Danemark, la Finlande et le Portugal, selon les statistiques officielles, n'ont pas eu recours aux PNH depuis plusieurs années ⁶⁵.

Norvège

Voici quelques années que la Norvège n'a pas utilisé de PNH⁶⁶ dans les tests de toxicité ou la recherche fondamentale. Pourtant, la législation nationale relative à l'expérimentation animale permet encore leur exploitation^{67,68}. D'une manière générale, ce pays s'illustre par un système d'information sur le sujet parfaitement transparent et une grande ouverture d'esprit. Alors que l'industrie de la recherche pratique encore des expériences sur d'autres espèces, elle se montre prête à renoncer complètement aux tests sur les PNH. Elle publie d'ailleurs régulièrement des modèles humains *in vitro* et *in silico*, par exemple dans le domaine de la recherche sur le cancer et la cardiologie. ^{69, 70, 71}

Suède

En janvier 2017, l'Agence suédoise des produits chimiques a, sous l'égide du gouvernement, publié sa « *stratégie sur la question des 3R* ». Celle-ci stipule que « *le développement des méthodes alternatives présente un potentiel futur majeur, notamment du point de vue de l'efficacité [...]* » et que des « *activités se déroulent dans plusieurs forums afin d'accélérer le développement, l'utilisation et l'acceptation des alternatives [...]* » ⁷². La Suède autorise toujours le recours aux PNH et les chiffres varient d'une année sur l'autre, en fonction des études effectuées, par exemple la recherche invasive sur le cerveau, conduite sur des macaques. ^{73, 74}

Suisse

Un cas de jurisprudence concernant les expériences sur les PNH a eu lieu en juin 2008, lorsque le tribunal suisse a rejeté, au nom du respect de la dignité animale, une demande de l'Université de Zurich pour mener des expériences cruelles et hautement invasives sur le cerveau des macaques. Une telle décision n'avait jamais été prise auparavant et le système éthique de ce pays est, depuis, considéré comme un exemple à suivre pour le monde entier. La Suisse s'appuyait sur une modification antérieure de la constitution nationale visant à respecter et reconnaître la dignité des animaux impliqués ⁷⁵. Elle a aussi considérablement réduit son utilisation de PNH en comparaison avec d'autres États.

CONCLUSION

En finir avec l'expérimentation animale en général et les expériences sur les primates non humains en premier lieu, nécessite une volonté gouvernementale et un programme national.

Pour mener cela à bien, une stratégie politique et scientifique doit être déployée par étapes. Elle se concentrerait sur des domaines de recherche et des thèmes spécifiques, ainsi que sur l'examen au cas par cas de chaque établissement. Il s'agit là d'une solution intelligente et pragmatique, tenant compte de la disponibilité des ressources scientifiques, financières et politiques. Les Pays-Bas, comme d'autres pays, ont déjà produit des bilans d'activités. La France est en capacité de mettre en place ce type de stratégie en trois points :

- Arrêt des procédures en cours sur les PNH et réalisation d'une analyse rétrospective complète des objectifs.
- Transparence totale des institutions. Qu'elles rendent compte du nombre d'animaux utilisés et des types d'expériences menés, ainsi que de leurs efforts pour éliminer progressivement l'expérimentation animale. En commençant par supprimer les tests non légalement requis et sur les PNH sans délai.
- Mise en place de plans officiels de formation, d'éducation et de sensibilisation. Avec incitation économique (sous forme de subventions ou de systèmes de financement) en faveur d'approches scientifiques pertinentes pour l'humain et répondant à des objectifs scientifiques que le recours aux PNH n'est pas parvenu à atteindre.

La grande majorité des Français se dit favorable à la fin de l'expérimentation animale et de la recherche utilisant les singes comme objets d'expérimentation. L'opinion publique doit être prise en compte et perçue comme un facteur clé pour initier des changements de politique et de législation, notamment concernant l'utilisation, très controversée, et forte sur le plan émotionnel, des PNH. À l'heure actuelle, le recours aux PNH devrait déjà être l'exception plutôt que la règle. Malgré les décrets nationaux et européens, ce n'est hélas pas le cas. Un tel changement entraînerait pourtant un impact significatif avec un effet immédiat. Un financement national officiel beaucoup plus important devrait être consacré à la promotion d'une science pertinente pour la santé humaine, avec des incitations à la recherche, à l'éducation et à la formation.

Il est temps pour l'industrie biomédicale de notre pays d'endosser le rôle majeur qui lui revient en tournant le dos à des décennies de vaines recherches sur les PNH. Avec le soutien total de ses citoyens et sa position de leader dans la science européenne, la France peut prendre l'initiative mondiale de promouvoir des approches de pointe et pertinentes pour la santé humaine.

RÉFÉRENCES

1. <http://one-voice.fr/en/index.html>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753348>
3. <http://alttox.org/mapp/toxicity-endpoints-tests/skin-sensitization/>
4. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_004.pdf
5. https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/utilisation_des_animaux_fins_scientifiques/84/2/Enquete_2014_-_utilisation_des_animaux_a_des_fins_scientifiques_591842.pdf
6. <http://one-voice.fr/en/petitions/air-france-s-third-class-passengers.html>
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26232908>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155386>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717620>
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745521>
11. <http://www.cnrs.fr/accueil.php>
12. <http://www.cnrs.fr/insb/>
13. https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Encadrement_des_pratiques_de_recherche/57/9/Charte_nationale_portant_sur_l_ethique_de_l_expermentation_animale_243579.pdf
14. https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/utilisation_des_animaux_fins_scientifiques/22/1/comiteethiqueea17_juin2013_257221.pdf
15. <http://fr.covance.com/#>
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745521>
17. <http://www.citoxlab.com/fr/services-2/services-par-produits-types/produits-pharmaceutiques-biopharmaceutiques/hormones-medicaments-biologiques-anticorps-proteines-bioactives/la-toxicologie-sur-primates/>
18. www.primatologie.unistra.fr
19. <http://silabe.com/>
20. <http://www.celphedia.eu/en/centers/primatologie-rousset>
21. <http://www.euprim-net.eu/home.htm>
22. <http://www.recherche-animale.org/en/visit-cnrs-animal-facility>
23. Ballesta, S. (2015) Rudimentary empathy in macaques social decision-making PNAS 112:50
<http://www.pnas.org/content/early/2015/11/24/1504454112.long>
24. [<http://brain.labex.u-bordeaux.fr/en/Facilities/Primate-Experimental-Facility/r406.html>]
25. [<http://www.univ-lyon1.fr/research/>]
26. Lyon Cancer Research Centre [<http://www.crcl.fr/>]
27. Centre for Cognitive Neuroscience [<http://www.cnc.isc.cnrs.fr/>]
28. Stem Cell and Brain Research Institute [<http://www.sbrl.fr/>]
29. Lyon Neuroscience Research Centre [<http://crnl.univ-lyon1.fr/>]
30. Reynaud, A. et al (2015) Social Facilitation of Cognition in Rhesus Monkeys: Audience vs Coaction Front. Behav. Neurosci. 9:328
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664694/pdf/fnbeh-09-00328.pdf>
31. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&idArticle=LEGIARTI000006587952>
32. <http://www.francopa.fr/web/francopa?page=home&out=txt&langueIhm=eng>
33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091267>
34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058455>
35. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913009142>
36. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191400723X>
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25027500>
38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564533>
39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911908>
40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22924200>
41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049124>
42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753942>
43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011914/pdf/mabs-6-697.pdf>. <http://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/bateson-review-of-non-human-primates/>
44. <http://www.bioworld.com/content/six-hospitalized-bial-clinical-trial-france-0>
45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011914/pdf/mabs-6-697.pdf>

46. https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/utilisation_des_animaux_fins_scientifiques/22/1/comiteethiqueea17_juin2013_257221.pdf
47. Valente, M. et al (2015) Revisiting Biomarkers of Total-Body and Partial-Body Exposure in a Baboon Model of Irradiation PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0132194
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503630/pdf/pone.0132194.pdf>
48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=composite+cell+sheets+bel>
49. <http://www.monkeyworld.org/news/162/british-sanctuary-saves-dozens-of-capuchin-monkeys-from-chilean-lab.htm>
50. <https://phys.org/news/2016-05-lab-sanctuary-chimps-relocated.html>
51. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367>
52. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:EN:PDF>
53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724446>
54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26278635>
55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22479589>
56. <http://www.thelocal.fr/20140106/france-is-europes-leader-for-animal-testing>
57. http://www.altex.ch/resources/epub_Taylor_140124.pdf
58. <http://www.francopa.fr/web/pdf/francopa/abstractGISreport.pdf>
59. http://www.francopa.fr/web/pdf/francopa/rapportFRANCOPA_MAJ_07112016.pdf
60. <http://www.cnrs.fr/en/science-news/docs/innovation2015-en.pdf>
61. <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-opinion-transition-to-non-animal-research>
62. <http://www.bprc.nl/en/home/>
63. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm
64. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027037949&categorieLien=id>
65. Seventh Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union.
66. <https://norecopa.no/legislation/statistics>
67. https://www.dyrever.no/dyreforsok/i_laboratoriet/vil_forby_dyreforsok_med_primater
68. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2015-06-18-761>
69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22457744>
70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226487>
71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853123>
72. <http://www.kemi.se/global/rapporter/2017/rapport-1-17-kemikalieinspektionens-strategi-for-3r-fragor.pdf>
73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678037/>
74. <https://www.djurensratt.se/djurforsok/hur-manga-djur>
75. <http://www.nature.com/news/2008/080611/full/453833a.html>



© Petrus Christen/Shutterstock.com

Retrouvez tous nos rapports d'études,
d'enquêtes et d'expertises scientifiques sur
www.one-voice.fr

 **NON** subventionnée
LIBERTÉ de parole garantie !



Siège social : BP 41 - 67065 Strasbourg
Département administratif et missions :
38 rue Saint-Cornély - 56340 Carnac
Tél. : 02 97 52 57 00 - Fax : 02 97 52 57 09
info@one-voice.fr www.one-voice.fr