

Résumé du rapport de l'association RSCPA : « Supporting Replacement in Academia: Exploring barriers around the acceptance and uptake of non-animal methods in science in UK Academia », septembre 2024

Même si lors de la dernière décennie, des progrès ont été réalisés dans le développement de méthodes non-animales (NAMs), il reste des défis scientifiques et technologiques à relever. Par ailleurs, on note une prise de conscience croissante des limites de certains modèles animaux, en termes de reproductibilité, validité et transférabilité. Mais il s'avère que jusqu'à présent, la substitution des tests animaux par des NAMs a davantage concerné les tests réglementaires pour les nouveaux médicaments, les vaccins ou les produits chimiques que la recherche académique. Or, dans ce domaine, des facteurs socioculturels freinent leur acceptation et leur mise en œuvre.

Ce rapport est basé sur une enquête qualitative menée dans les universités et écoles de médecine au Royaume-Uni auprès de chercheurs et étudiants en doctorat de toutes disciplines (32 entretiens approfondis, dont 8 doctorants). Cette étude offre des éclairages sur les barrières dans l'utilisation des NAMs et les moteurs de l'utilisation d'animaux dans la recherche académique. Ont émergé 11 thèmes-clés, qui constituent une base de réflexion et de propositions pour de futurs travaux de la part des parties prenantes pour répondre aux défis et lever les barrières identifiées.

1) Barrières relatives aux connaissances, à l'expertise et à l'expérience

- Il manque les **compétences requises pour opérer la transition vers les NAMs**, au niveau de l'équipe, à la fois pour les aspects techniques mais aussi en termes de confiance dans la fiabilité de ces méthodes ; il manque des guides et standards de procédures, pour les organoïdes notamment ; le risque d'investir du temps dans une nouvelle technique qui pourrait s'avérer inadaptée ou dépassée est vu comme un obstacle.
- La **familiarité avec les modèles animaux** favorise la poursuite de leur utilisation, alors qu'avec les NAMs, on ne sait pas bien comment calculer le coût du projet, ni si l'on pourra publier (quels sont les bons contrôles, etc.) ; l'utilisation d'animaux permet aussi de comparer ses résultats avec les résultats antérieurs, donnant une impression de sécurité.
- **L'utilisation de modèles animaux particuliers**, demandant des compétences spécifiques à ces modèles, est favorable à la poursuite de leur utilisation. Pour publier et collecter de nouvelles données, il est plus facile de garder le même modèle. Alors que le temps passé à développer de nouvelles approches, à réapprendre des techniques, etc. est du temps où l'on ne publie pas. La pratique de contrats courts dans les universités, surtout en début de carrière, favorise cette stabilité. Les chercheurs qui utilisent à la fois les modèles animaux et les NAMs sont rares.
- Un moteur important pour continuer à utiliser des modèles animaux est **l'expérience des succès obtenus** avec ces modèles : résultats positifs, publications, collaborations, obtention de fonds, possibilité d'utiliser de nouvelles techniques sur ces modèles connus. Par rapport aux modèles *in vitro*, les modèles animaux sont considérés comme produisant davantage de résultats, donc plus productifs. D'autant qu'on assiste à une normalisation croissante de la recherche sur animaux. Tout cela conduit à minimiser l'urgence de développer des méthodes non animales. La recherche sur animaux n'est pas considérée comme un réel problème.
- Les **compétences in vivo sont considérées comme recherchées par le monde universitaire et par l'industrie** (par exemple en chirurgie sur animaux). C'est plus facile pour trouver un poste.

2) Formation aux NAMs

- **L'accès aux formations** sur les NAMs pose problème. Il faut pouvoir se former en lien avec son projet de recherche, notamment lors du doctorat et en post-doctorat. Il faudrait que soient prévus des fonds de formation aux NAMs dans les budgets des projets utilisant des animaux.
- Est soulignée **l'absence de formations formalisées aux NAMs**. Les formations se passent plutôt de manière informelle. Alors qu'à l'inverse, pour la recherche sur animaux, des formations obligatoires et organisées sont prévues.
- Par contre, l'information est délivrée, mais ce n'est pas suffisant. Ceci a des conséquences sur la confiance que les chercheurs ont dans les NAMs.

3) Financement

- Pour obtenir des financements sur la recherche et développement dans les NAMs, **il faut montrer qu'on dispose d'une expérience et d'une expertise préalables**. Il faut collaborer auparavant avec des chercheurs travaillant sur des méthodes *in vitro*, ou mener une étude pilote avant le projet. Cela prend plus de temps.
- Un autre frein est constitué par la **durée des fonds de recherche**. Si ce sont des fonds de court terme, comme souvent au Royaume Uni, cela est un obstacle pour se lancer dans le développement de nouvelles techniques. Les efforts réalisés pour changer de méthode en cours de projet ne sont pas encouragés s'ils ne produisent pas de résultats (et de publications) dans le temps imparti.

4) Accessibilité aux NAMs

- **Les coûts élevés de développement des NAMs** sont cités comme un frein important, en particulier pour les organoïdes, en comparaison avec la recherche animale. La perception est que les petits laboratoires ne peuvent pas se le permettre. La balance des coûts pourrait s'inverser dans l'avenir, mais en attendant, cela freine l'adoption large des NAMs.
- **L'accès aux infrastructures requises** (espace, équipements, expertise et support) est un facteur clé. Et ce n'est pas simple alors que les infrastructures de la recherche animale, importantes aussi, sont déjà en place. Le fait de disposer de ces infrastructures pour animaux, avec les animaleries, les personnels techniques en support pour les soins aux animaux, les programmes de formation, la possibilité de générer des lignées génétiquement modifiées de souris, la standardisation ... favorise la poursuite de la recherche sur animaux. Et ce, même si ce n'est pas le meilleur modèle en termes de transférabilité. Pour investir sur les NAMs, il faut un soutien institutionnel, ce ne peut pas être le choix d'un seul chercheur.

5) Progression de la carrière

- **La pression à la publication** favorise l'utilisation de modèles familiaux, à cause du temps de formation et de développement que demanderait un nouveau modèle. C'est trop risqué. Surtout dans un contexte de contrats de courte durée.
- En outre, l'utilisation de NAMs est contrainte par la **perception que tout résultat devra être validé sur des modèles animaux** pour que la publication soit acceptée dans une bonne revue. Alors même qu'un modèle *in vitro* peut s'avérer plus pertinent physiologiquement que les modèles *in vivo*. Mais il existe ce biais en faveur des méthodes animales.

6) Communication et collaboration entre ceux développant/utilisant des NAMs et ceux utilisant des animaux

- **Le manque de communication** (travail « en silo ») conduit à ce que chacun reste dans sa « bulle ». Il faudrait engager le dialogue de manière non conflictuelle, entre les deux groupes, sans catégoriser les « utilisateurs d'animaux » et les autres. L'enjeu est de partager l'information, suggérer des alternatives potentielles, engager des collaborations. Ce dialogue permettrait aussi d'approfondir quels sont les besoins des chercheurs utilisant des animaux en matière d'alternatives.
- **Le développement d'alternatives demande à être replacé dans le contexte *in vivo***, pour une bonne communication et compréhension mutuelle, pour une implémentation pertinente en physiologie humaine, pour s'assurer que les NAMs sont adaptées et pertinentes. L'enjeu est *in fine* de trouver des modèles pertinents pour les patients.

7) Sensibilisation aux NAMs

- Il y a besoin d'une **meilleure communication sur les bénéfices et les opportunités offerts par les NAMs**. La sensibilisation est davantage qu'une simple information. Il faut communiquer sur la façon d'accéder aux NAMs, les opportunités de financements, les aspects pratiques de leur utilisation, leurs bénéfices scientifiques. Il faut créer une communauté autour des NAMs, montrer tous leurs avantages, en termes de recherche comme en termes de carrière, pour inciter les chercheurs à se former et à les utiliser. Il faut des espaces de dialogue, d'échanges autour des besoins, des contraintes des chercheurs utilisant des animaux.
- **La perception que le remplacement est plus difficile à mettre en œuvre que la réduction et le raffinement** représente un déséquilibre dans la promotion et l'implémentation des 3R. Le remplacement paraît plus abstrait, plus lointain, plus disruptif par rapport aux processus de recherche établis.

8) Engagement institutionnel pour remplacer les animaux

- **L'investissement continu dans les infrastructures animales et le manque d'investissement visible dans le soutien aux NAMs** caractérisent les institutions présentant un engagement limité en faveur du remplacement. L'initiative doit alors venir des chercheurs, qui doivent financer l'accès aux infrastructures de recherche non animale sur leurs fonds. Mais les engagements sont variables d'une université à l'autre.
- **La mise en œuvre et l'engagement envers les 3R sont parfois perçus comme seulement symboliques** aussi bien au niveau institutionnel qu'au niveau des chercheurs. Les 3R sont alors juste des « cases à cocher », on fait « comme si on faisait des efforts » sans s'y investir sérieusement. Cela souligne l'importance de déployer des stratégies sur le remplacement avec des plans d'actions pour créer les conditions d'un réel remplacement dans l'avenir.

9) L'utilisation des NAMs en conjonction avec des modèles animaux

- **L'utilisation des NAMs est souvent vue comme permettant de mener des investigations *in vivo* plus précises, et aussi de réduire et raffiner l'utilisation d'animaux (plutôt que remplacer)**. Les NAMs permettent de mieux cibler les questions dans les investigations *in vivo*, contribuant à la réduction. Elles sont aussi utilisées en complément des recherches animales, fournissant une autre manière de répondre à une question scientifique. Pourtant, il y a aussi des cas où les NAMs permettent de développer de nouvelles voies de recherche, indépendamment de la recherche animale.

- **Le manque de confiance dans la faisabilité d'un remplacement complet** est souvent mentionné. Est mise en avant l'importance d'utiliser un organisme vivant entier, au moins à une étape de la recherche, surtout dans les études de systèmes physiologiques complexes. Une option serait toutefois de développer l'étude *ex vivo* de tissus animaux ou, mieux, de tissus humains. En conséquence, existe le risque que les NAMs se développent en parallèle des modèles animaux, sans remplacement. Mieux vaut mettre l'accent, pour obtenir l'adhésion à l'objectif de transition, sur les cas où le remplacement est possible, tout en restant ouvert aux avancées technologiques qui pourraient émerger dans l'avenir. Il faut maintenir le principe des NAMs comme possibilités potentielles de remplacement plutôt que comme méthodes complémentaires.

10) Les limitations des NAMs perçues sur le plan technico-scientifique (hors aspects culturels)

- **Le niveau de complexité que l'on peut atteindre avec les NAMs actuels, en termes de représentation des caractéristiques physiologiques d'un animal vivant, est jugé insuffisant** : par exemple pour prendre en compte la variabilité de la réponse à des produits, pour correctement décrire la biodistribution d'un produit dans l'organisme, etc. En corollaire, est évoqué le besoin d'approfondir les connaissances physiologiques fondamentales des modèles animaux pour permettre le développement de NAMs plus complexes, pertinentes et précises.

11) Le caractère « établi » de modèles animaux spécifiques

- **L'historique de l'utilisation et de la caractérisation de certains modèles animaux favorise la poursuite de leur utilisation.** C'est notamment le cas de la souris, pour laquelle les connaissances accumulées sur le métabolisme et la génétique sont considérables. Les protocoles sont standardisés, etc. Toute nouvelle donnée est tout de suite contextualisée au sein du cadre connu.
- **Ces modèles ont acquis le statut de « gold standard »** au sein de la communauté des chercheurs dans certains domaines, ce qui a un impact sur la possibilité de publier, sur les directions de recherche, sur l'investissement dans les infrastructures... d'où l'inertie.

Eléments de conclusion

Pour de nombreux chercheurs, le principal moteur pour utiliser des NAMs ne réside pas dans la transition vers une recherche non animale ; elles sont perçues comme des méthodes complémentaires. Il est d'autant plus important d'affirmer l'impératif éthique du remplacement. Or, les 3R ne constituent pas une source importante de motivation des chercheurs. Le remplacement rencontre de multiples freins, tenant à la construction de nouvelles compétences, la mise en place de nouvelles collaborations, et est perçu comme disruptif par rapport aux directions de recherche classiques. Les chercheurs, en outre, ne sont pas incités à changer en raison du mode d'organisation de la recherche : contrats de courte durée, pression à la publication dans de bonnes revues, nécessité de sécuriser ses financements, surtout en début de carrière.

La diffusion, la sensibilisation aux NAMs doivent passer par la création d'espaces de dialogue, de communautés, en phase avec le système d'incitations de la recherche académique. Il ne faut pas que la mise en œuvre des NAMs nuise à la carrière des chercheurs. Il faut donc mener des actions pour informer, sensibiliser, donner confiance dans les NAMs, pour *in fine* générer l'enthousiasme. Il faut rappeler que les barrières à la transition ne sont pas que techniques et scientifiques, mais aussi socio-culturelles (« comment la science se fait »).