

## ► Le mot du Président

Comme vous le savez, notre association a son siège à la Maison de la Chimie au sein des locaux d'ORGANIBIO moyennant une contribution annuelle à cet organisme qui nous permet de bénéficier d'un secrétariat et d'une salle de réunions. ORGANIBIO connaissant de grandes difficultés financières, a décidé de licencier son délégué général Isabelle Brasier, et de quitter la Maison de la Chimie à compter du 31

mars 2010. Des négociations sont en cours pour tenter de conserver un bureau et maintenir notre activité au sein de la Maison de la Chimie.

Au nom de tous les membres de l'OPAL, je voudrais remercier Isabelle Brasier pour le rôle capital qu'elle a joué depuis de nombreuses années, assurant à la fois le secrétariat, tout en étant trésorière de notre association. Ne comp-

tant ni son temps, ni sa peine, elle a permis à l'OPAL de vivre et de se développer. Nous lui souhaitons de retrouver rapidement une activité en rapport avec ses compétences.

Les administrateurs s'engagent à contribuer à assurer le fonctionnement matériel de notre association jusqu'à ce qu'une solution pérenne soit trouvée. ☺

*Pr. Jean-Pierre Clot*  
Président de l'OPAL

## ► Point sur la révision de la directive

La directive 86-609 actuellement en cours de révision sera probablement votée par le Parlement en juin prochain. Suite aux remarques faites, notamment par l'OPAL, les idées forces sont une meilleure prise en compte de la règle des 3R mettant l'accent tout particulièrement sur le remplacement de l'animal de laboratoire et le bien-être de l'animal en expérimentation.

Le délai de transposition dans les textes nationaux étant de 2 ans au maximum, elle devrait entrer en applica-

tion en France le 1<sup>er</sup> janvier 2013. Certaines annexes, en particulier celles portant sur les conditions d'hébergement, seront applicables au 1<sup>er</sup> janvier 2017.

La version initiale de cette directive (novembre 2008) pour laquelle la position de l'OPAL a fait l'objet d'un court article dans *Inf'OPAL*, a subi des modifications dans sa version de mars 2010.

Les principales sont énumérées ci-dessous :

■ Les comités permanents d'éthique, initialement envisagés au sein de chaque éta-

blissement ont été remplacés par des structures du bien-être animal. Le rôle de ces comités est de conseiller les personnes en charge du soin >>>

## Sommaire

● Le mot du Président	1
● Le point sur la révision de la directive	2
● Le têtard au cœur de la science	2
● Une animalerie modèle	3
● Le colloque OPAL « Raffinement » du 21 octobre 2010	4
● Pierre Tambourin à l'honneur	4

des animaux, et de s'assurer que les chercheurs respectent la règle des 3R. Ils doivent également assurer le suivi des projets d'une durée supérieure à 12 mois.

■ Les projets de recherche comportant de l'expérimentation animale doivent être autorisés par une « autorité compétente » que chaque état devra désigner. La procédure d'évaluation des projets comportera un examen basé notamment sur des critères éthiques. En France, cette évaluation sera vraisemblablement réalisée par les Comités d'éthique en expérimentation animale qui se mettent en place progressivement dans le respect de la Charte du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale.

■ La possibilité de réutilisation des animaux déjà utilisés dans une procédure est assouplie tout en veillant à ne pas soumettre ces animaux à une douleur, une contrainte ou un inconfort trop important. Ceci permettra de diminuer globalement le nombre d'animaux en expérimentation.

■ Une définition précise a été donnée au terme de procédure et une échelle de douleur est établie.

■ La directive promeut les méthodes alternatives à l'expérimentation animale et dans ce but elle prévoyait la mise en place d'un laboratoire de référence pour ces méthodes dans chaque état membre. Dans la nouvelle version, c'est un laboratoire de référence communautai-

re pour la promotion de ces méthodes alternatives qui sera créé et qui se référera à l'ECVAM.

■ La directive s'applique aux formes fœtales de *mammifères* à partir du dernier tiers de leur développement normal et aux céphalopodes.

Compte tenu du manque de données scientifiques sur le bien-être animal et sur la sensibilité de certaines formes en développement, il faudra promouvoir les recherches dans ces domaines de façon à ce que la directive puisse être révisée périodiquement en tenant compte de nouvelles données scientifiques incontestables. ☺

*J.P. Clot - A. Reber*

## ► Le têtard au cœur de la science

### « L'expérimentation *in vivo* à l'échelle *in vitro* : éthique et bonnes pratiques »

Essaimage de l'UMR 5166 CNRS/Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris « Evolution des régulations endocriniennes », la société Watch-Frog implantée au Genopole d'Evry a mis au point un modèle animal Amphibien plus prédictif de la santé humaine que les Poissons, la culture de cellules ou les puces à ADN.

Pourtant, ce *small model organism* (SMO), un têtard transgénique de Xénope (*Xenopus laevis* et *Xenopus tropicalis*) qui devient fluorescent lorsqu'il est exposé à une substance toxique dans son environnement, ne rentre pas dans le champ

d'application de la directive 86/609/CEE révisée par le Conseil de l'Europe (COM(2008) 543 final).

En utilisant des stades proches de l'éclosion des œufs, les têtards qui en 48 heures ont déjà développé un système nerveux central et périphérique, un squelette cartilagineux, un système cardio-vasculaire, un tégument, un foie, un rein et une ébauche de système immunitaire, constituent un outil de révélation génique permettant de visualiser la réaction physiologique induite par la substance toxique.

Cette réaction est mesurée par la modification de l'ex-

pression de biomarqueurs moléculaires couplés à un gène rapporteur codant pour une protéine fluorescente. La lecture automatisée de l'intensité de fluorescence s'opère dans des microplaques de 96 puits où les mini-têtards transparents sont placés directement au contact de la substance à tester.

Chaque puits représentant un potentiel de 2000 individus tests, le modèle confère une haute valeur statistique aux études.

Si le têtard est bel et bien pourvu de nocicepteurs dans son stade précoce de développement, il est dépourvu

de cortex cérébral et limbique, ce qui le prive de la possibilité de ressentir la douleur. À la place d'un syndrome douloureux reconnu en tant que tel (cf. *définition de la douleur selon l'International Association for the Study of Pain, IASP*), le têtard « s'allume » pour révéler un effet nocif sur sa santé...

À la question de la contribution apportée à la productivité de la démarche toxicologique en termes de prédictivité et d'alternative à l'expérimentation animale (cf. *Colloque OPAL 2008 sur la réduction du recours à l'ADL*), la technologie WatchFrog réalise une alter-

native aux essais 230 et 231 sur Poissons et Amphibiens adultes de l'OCDE sur les perturbateurs endocriniens et, dans une moindre mesure, à la réglementation REACH dès lors que la mise sur le marché d'une substance de nature hormonale est susceptible d'être incluse dans l'annexe XIV traitant des substances suspectes (*article 57 de REACH*).

Au plan expérimental, la fécondation étant externe chez les Anoures, la génération fondatrice est obtenue en injectant directement dans les œufs les copies du transgène avec le sperme. Certes, encore faut-il injecter

les femelles pour déclencher la ponte ; mais dans ce contexte, les activités d'expérimentation animale sont réduites à la réalisation du « modèle test » lui-même et non plus à la production du test à grande échelle.

Entre toxicogénomique et toxicologie prédictive, WatchFrog caresse maintenant l'ambition de mettre au point des modèles alternatifs aux expérimentations sur les Vertébrés adultes. 🌱

*Propos recueillis par*

**Philippe Delis**

*auprès de* **Gregory Lemkine**

*(CEO, WatchFrog,*

*Genopole d'Evry)*

## ► Une animalerie modèle

### **Le Service Commun d'Expérimentation Animale (SCEA) de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif (94)**

Ce centre d'expérimentation animale est un des plus anciens de France. D'abord situé dans les locaux de l'Institut du Cancer sur le plateau de Villejuif (site Paul Brousse, fondé par Gustave Roussy), il s'installe au tout début des années 80 sur le site des Hautes Bruyères, dans le premier Pavillon de recherche. L'Institut Gustave Roussy (IGR), déjà en pointe dans la recherche contre le cancer, est le premier à recevoir et élever les « célèbres » souris nues, qui donneront par la suite les fondatrices de la colonie d'IFFA-CREDO (devenu Charles River Lab France). À ces époques, plusieurs

espèces animales sont représentées, dont volailles et chiens, et bien sûr rongeurs et lagomorphes.

Le service sur le site des Hautes Bruyères est mis en place et dirigé par Charles Gosse, un pharmacien, qui jette déjà les prémices d'une expérimentation animale dédiée au cancer avec de nombreux modèles xéno-greffés sous moyens d'isotechnie et les premières souches de souris mutantes puis génétiquement modifiées. À son départ, il confie la tâche de le diriger à son adjoint, Patrice Ardouin, qui possède une expertise en isotechnie pharmaceutique (bulles de répartition de médicaments).

Aujourd'hui, le centre est devenu un centre d'élevage et d'expérimentation animale tant au service des équipes de recherche translationnelles du versant hospitalier de l'IGR que des 12 unités de recherche académique du site, regroupées au sein de l'IRICV (Institut de Recherche Intégrée en Cancérologie à Villejuif). Il intervient aussi dans des collaborations tant avec des sociétés de biotechnologie locales ou émanant de l'IGR qu'avec des industries pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, Ipsen, Servier, Roche, Astra-Zeneca). Il regroupe sur environ 1 300 m<sup>2</sup> les fonctionnalités suivantes : 700 cages en iso-

technie (dont des élevages de nude, NOD/SCID, NOG, Rag-gammaC, et des expériences confinées), 400 cages en portoirs ventilés (dédiés à l'expérimentation sur immunodéficients), 2 100 cages à couvercle filtrant (dont expériences sur souris provenant de fournisseurs référencés, et élevages internes d'une soixantaine de souches génétiquement modifiées sur environ 1 000 cages). Le nombre total d'entités utilisatrices académiques et privées se monte en moyenne à une bonne vingtaine.

En évolution perpétuelle, en relation étroite avec ses utilisateurs, dans un esprit d'amélioration continue, le service a toujours contribué au développement de techniques innovantes (moyens d'isotechnie, abreuvements automatisés, cages et fonds de cages jetables, etc...). Il forme les chercheurs et étudiants à l'expérimentation animale et met au point des techniques *in vivo ad hoc* (greffes orthotopiques, imagerie *in vivo*). Il gère et optimise aussi les élevages de souris mutantes et génétiquement modifiées pour les

utilisateurs grâce à un robot d'extraction de l'ADN.

Pleinement inscrit dans le projet Cancer Campus, qui a réaffirmé la place du campus hospitalo-universitaire de Villejuif, et enchâssé dans la politique de recherche des trois UFR de l'Université Paris-Sud, le SCEA se tourne résolument vers un avenir d'innovations au service de la recherche contre le cancer. ☺

**Dr Patrick Gonin**  
Responsable du SCEA

## ► Le colloque OPAL « Raffinement » du 21 octobre 2010

Nous vous rappelons que le prochain Colloque de l'OPAL consacré au 3<sup>e</sup> R, le Raffinement, aura lieu le 21 octobre 2010 à la Maison de la Chimie, 75007 Paris.

Nous sommes en mesure de vous communiquer dès à présent le pré-programme :

- Historique de l'émergence de l'éthique dans nos sociétés.
- Pourquoi l'Homme est-il amené à raffiner ?
- Raffinement dans l'hébergement.
- Raffinement dans les expérimentations.
- Douleur et bien-être
- La démarche éthique de l'expérimentateur.
- Les limites des pratiques "raffinantes".
- Le 4<sup>e</sup> R : la responsabilité de l'expérimentateur.
- Table ronde : Quels progrès pour protéger encore mieux les animaux ?

## ► Pierre Tambourin à l'honneur

Le Bulletin officiel du Ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, en date du 15 avril 2010, vient de rendre publique la nomination de Pierre Tambourin à

la présidence du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA). Directeur général de Genopole, Pierre Tambourin est un ami de l'OPAL et il

nous avait fait l'honneur de présider en octobre 2008, notre Colloque "Réduire" (le 2<sup>e</sup> R). Nous lui adressons nos félicitations les plus chaleureuses. ☺



**Directeur de la publication :** Jean-Pierre Clot

**Comité de rédaction :** Jean-Pierre Clot, Philippe Delis, Patrick Gonin, Annie Reber, Jean-Pierre Rebière (coordination)

RECHERCHE EXPÉRIMENTALE ET PROTECTION DE L'ANIMAL DE LABORATOIRE

28, rue Saint-Dominique, 75007 Paris • Tél. : 01 53 73 97 97

Adresse électronique : OPALassociation@aol.com