Commentaire

L'Initiative Citoyenne Européenne *Stop Vivisection* et la révision de la Directive 2010/63/UE

André Ménache

Antidote Europe, Perpignan, France

Résumé — L'expérimentation animale est présentée au public comme un débat en cours entre des chercheurs scientifiques d'un côté et la communauté de la protection animale de l'autre. Une opportunité de sortir de ce schéma s'est présentée sous la forme d'une initiative citoyenne européenne, *Stop Vivisection*, qui remet en question la *Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques*. Le manifeste de l'initiative appelle la Commission européenne à remplacer la directive existante par une nouvelle proposition qui supprimerait l'expérimentation animale et rendrait obligatoire l'utilisation de données humaines en tant que modalités prédictives pour l'étude des maladies humaines et de la réponse aux médicaments. Bien que l'initiative ait réussi à collecter le million de signatures requises, la Commission européenne a rejeté la proposition. Toutefois, certaines des leçons apprises de l'Initiative pourraient bien être pertinentes pour la révision de la *Directive 2010/63/UE*, prévue en 2017.

Mots-clés : expérimentation animale, révision de la Directive 2010/63/UE, Initiative citoyenne européenne.

Correspondance : andre.menache@gmail.com

Introduction

L'initiative citoyenne européenne (ICE) est un outil de démocratie participative à l'échelle de l'Union européenne, mis en place avec le Traité de Lisbonne en 2007. Son principal objectif est de permettre à des citoyens ordinaires de prendre part à l'élaboration des politiques européennes (1). Pour être reçue, une ICE doit rassembler le soutien d'un million de citoyens européens issus d'au moins un quart des États membres (2). Entre avril 2012 et juin 2015, un total de 51 ICE ont été officiellement soumises à la Commission européenne (CE). Sur les 31 enregistrées, seulement trois ont abouti à une audition au Parlement européen (3). L'une de celles-ci, l'ICE *Stop Vivisection*, avec 1 173 131 signatures valides enregistrées, a été soumise à la CE le 3 mars 2015 puis entendue au Parlement européen le 11 mai 2015.

Le manifeste de l'ICE *Stop Vivisection* dit (4) : "*Compte tenu des objections éthiques évidentes à l'expérimentation animale et des solides principes scientifiques qui invalident le "modèle animal" pour prédire les réponses de l'être humain, nous demandons instamment à la*

Commission européenne d'abroger la Directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et de présenter à la place une nouvelle proposition de directive visant à mettre fin à l'expérimentation animale et à rendre obligatoire, pour la recherche biomédicale et toxicologique, l'utilisation de données pertinentes pour l'espèce humaine." La *Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (5)*, citée dans le manifeste, a été adoptée le 22 septembre 2010. D'après le site web de la Commission européenne (6), *la Directive est fondée sur le principe des Trois R, qui vise à remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux à des fins scientifiques. Son champ d'application est aujourd'hui plus vaste puisqu'il inclut les fœtus des espèces de mammifères dans leur dernier trimestre de développement et les céphalopodes, ainsi que les animaux utilisés dans le cadre de la recherche fondamentale, de l'enseignement supérieur et de la formation. La Directive établit des exigences minimales concernant les soins et l'hébergement. Elle réglemente l'utilisation d'animaux grâce à une évaluation systématique des projets, qui requiert entre autres un contrôle de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse et des dommages durables provoqués chez les animaux. Elle impose des inspections régulières en fonction d'une analyse des risques et renforce la transparence par des mesures telles que la publication de résumés non techniques des projets et des appréciations rétrospectives. Le développement, la validation et l'application des méthodes alternatives sont encouragés par des mesures telles que la mise en place d'un laboratoire de référence de l'Union pour la validation de méthodes alternatives soutenu par des laboratoires au sein des Etats membres et demandant aux Etats membres de promouvoir des méthodes alternatives au niveau national.*

Dans ce commentaire, nous analyserons les deux problématiques suivantes : a) sur quelle stratégie repose l'ICE ; et b) quelle incidence l'ICE pourrait avoir sur la *Directive 2010/63/UE*, dont la révision est prévue pour 2017.

La stratégie sur laquelle repose l'ICE *Stop Vivisection*

La stratégie sur laquelle s'est appuyée l'ICE *Stop Vivisection* était de réévaluer l'utilisation des modèles animaux à la lumière de la science basée sur des preuves et de la théorie scientifique. L'utilisation de modèles animaux constitue le paradigme actuel de la recherche biomédicale (7-10). L'expérimentation animale est présentée au public comme un débat en cours entre des chercheurs et la communauté de la protection animale, ou encore, comme un rapport coût/bénéfice où la souffrance animale doit être mise en balance avec le progrès médical pour l'être humain. Ces approches posent toutes deux problème car la forme du débat est fondamentalement asymétrique. Dans la première option, les chercheurs ont tendance à débattre du seul point de vue du progrès médical, tandis que les associations de protection animale basent leurs arguments sur la souffrance animale. Dans la seconde, il est impossible de mesurer sur une même échelle la souffrance animale et un potentiel bénéfice pour l'être humain. Une analyse dommage/bénéfice reviendrait à "comparer des choux et des carottes" mais, pour avancer, des améliorations du processus d'évaluation éthique ont été suggérées (11). Par exemple, la participation d'experts en méthodes de remplacement n'impliquant pas les animaux

témoignerait de règles plus équitables que celles du système actuel (12).

En tout état de cause, la société accepte la souffrance animale à la condition qu'elle apporte un bénéfice significatif pour l'humanité. Selon les mots de Giles (13) : *"Dans le monde controversé de la recherche animale, une question refait surface encore et encore : dans quelle mesure les expérimentations animales sont-elles utiles pour préparer les essais de traitements médicaux chez l'être humain ? Cette question est cruciale, car l'opinion publique ne soutient la recherche animale que si celle-ci aide à développer de meilleurs traitements. Par conséquent, les scientifiques qui cautionnent les expérimentations animales insistent sur le fait qu'elles sont indispensables pour mener des essais cliniques en toute sécurité, tandis que les militants pour les droits des animaux affirment qu'elles sont inutiles."*

Les animaux sont aussi utilisés en sciences pour des expériences qui n'ont rien en commun avec leur utilisation en tant que modèles prédictifs. Par exemple, des animaux sont utilisés pour fournir des valves cardiaques ou comme bioréacteurs afin de produire des anticorps monoclonaux, alors qu'il existe des méthodes alternatives (l'utilisation de valves cardiaques humaines et la méthode d'expression phagique, respectivement). A proprement parler, toutefois, il n'y a pas d'*alternative* à un procédé inefficace. Un paradigme se révélant inefficace ou ne fonctionnant pas devrait être abandonné, et non pas poursuivi au seul nom de la tradition. La théorie des miasmes a été abandonnée, tout comme la saignée, bien que cette pratique soit supposée avoir guéri des maladies pour lesquelles il n'existe encore aujourd'hui aucun remède. C'est la raison pour laquelle *Stop Vivisection* met l'accent sur la nécessité de fonder les modèles prédictifs sur des données humaines.

Bien que la *Directive 2010/63/UE* se concentre principalement sur la mise en application du principe des Trois R (Remplacement, Réduction, Raffinement), il convient de souligner qu'elle reconnaît clairement l'utilisation des animaux comme modèles dans le cadre d'essais de produits destinés à un usage humain. Plus particulièrement, le Paragraphe 3 de la Directive fait référence à la *décision 1999/575/CE* concernant la conclusion de la Communauté de la *Convention européenne pour la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* (14). La *décision 1999/575/CE* stipule notamment *: "Considérant que les dispositions de ladite convention et de ladite directive ont une incidence sur les conditions de production et de mise sur le marché des produits et substances pour la mise au point desquels sont effectuées les expérimentations visées ; que ces dispositions contribuent en conséquence à l'établissement et au fonctionnement du marché intérieur, dont l'achèvement constitue l'un des principaux objectifs de la Communauté"* (15).

La *Directive 2010/63/UE* constitue la législation prééminente en matière de protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, alors que des lois spécifiques couvrent–différents secteurs dans lesquels les animaux sont utilisés comme sujets de tests (par exemple, le règlement sur les produits biocides *528/2012/UE*, le règlement REACH *1907/2006/CE* et la directive *2003/63/CE* relative aux médicaments à usage humain).

Le paragraphe 4.2.2 de la D*irective 2003/63/CE*, relative aux médicaments à usage humain, stipule : "*Le programme pharmacocinétique est conçu pour permettre une comparaison et une*

extrapolation entre animal et être humain". Le paragraphe 4.2.3 concerne la toxicité aiguë et chronique. Dans la section portant sur la toxicité pour la reproduction, il est fait référence à l'utilisation de deux espèces animales : "*En règle générale, des essais de toxicité embryo/fœtale seront effectués sur deux espèces de mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur "*(16).

Ainsi, la stratégie globale de l'ICE *Stop Vivisection* était de remettre en question l'hypothèse inhérente à la D*irective 2010/63/UE* selon laquelle l'utilisation des modèles animaux est un moyen valide de prédire les réponses humaines concernant les médicaments pharmaceutiques, substances chimiques industrielles et maladies humaines. Actuellement, l'utilisation des modèles animaux est fondée sur l'idée selon laquelle une espèce possède une valeur prédictive pour une autre espèce. Cette notion remonte au XIXe siècle, une époque où l'on étudiait les espèces au niveau de l'organisation biologique de morphologies grossièrement similaires (17). De nos jours, différents modèles animaux sont utilisés pour déterminer la manière dont une perturbation, telle qu'un médicament ou une maladie, affectera des êtres humains à des niveaux d'organisations plus élevés. Une critique de Greek et al. aborde ce point en détail (18-28).

Il est bien connu depuis longtemps que les mécanismes de toxicité diffèrent souvent profondément selon les espèces. Pourtant, pour des raisons historiques, l'expérimentation animale demeure la référence absolue. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA), ainsi que d'autres agences de réglementation, examinent actuellement des alternatives à l'expérimentation animale, avec pour but de développer des modèles réellement prédictifs des mécanismes de toxicité chez l'être humain et de limiter les analyses toxicologiques *in vivo* (29).

L'ICE a proposé de remplacer la Directive par une réglementation reflétant l'état actuel des connaissances scientifiques fondées sur des faits. En effet, la première phrase du paragraphe 39 de la Directive stipule : "*Il est également essentiel, tant pour des raisons morales que dans l'intérêt de la recherche scientifique, de veiller à ce que chaque utilisation d'animal soit soumise à une évaluation minutieuse de la validité scientifique ou éducative, de l'utilité et de la pertinence des résultats attendus de cette utilisation"* (5).

L'audition officielle de l'ICE *Stop Vivisection* s'est déroulée au Parlement européen le 11 mai 2015, à Bruxelles. Trois représentants de l'ICE ont donné des présentations orales : Gianni Tamino, professeur de biologie et de bioéthique à l'Université de Padoue en Italie ; Claude Reiss, physicien et biologiste cellulaire, président de l'association Antidote Europe ; et André Ménache, chirurgien vétérinaire et directeur d'Antidote Europe (30). Outre ces exposés, un dossier de 107 pages a été soumis à la Commission (31). Ce dossier contenait 10 propositions visant à abolir progressivement l'expérimentation animale et à accélérer la mise en application de méthodes validées non fondées sur l'utilisation d'animaux. L'ICE a également contesté la validité de l'utilisation de modèles animaux pour prédire des réponses chez l'être humain, provoquées par des essais médicamenteux et pour la modélisation des maladies. Enfin, le dossier comprenait un examen de l'impact des politiques européennes sur l'environnement et sur la santé publique lorsqu'elles sont guidées et formulées sur la base de données de sécurité générées grâce à l'expérimentation animale (par exemple, le règlement sur les produits biocides *528/2012/UE,* le règlement REACH *1907/2006/CE*, et la directive *2003/63/CE* relative aux

médicaments à usage humain).

Pour remettre en cause la validité de l'utilisation de modèles animaux, l'ICE *Stop Vivisection* s'est appuyée sur des preuves empiriques, sur la théorie de la complexité et sur la biologie de l'évolution. Sur le plan des preuves empiriques, il est possible d'évaluer des données animales sur la base de la sensibilité et de la spécificité, notamment dans le domaine de la toxicologie réglementaire (27). Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que les animaux ne peuvent pas prédire les résultats chez l'être humain, et vice versa : plusieurs études, dont des revues systématiques, ont montré que les données animales étaient prédictives dans seulement 50 % des cas (32-35). Dans le cadre du programme Tox21 10K et d'après un criblage quantitatif à haut débit, Huang et al. (36) ont pu observer que des données issues d'une lignée cellulaire humaine in vitro n'étaient pas prédictives si on les compare à des données toxicologiques animales.

En ce qui concerne le nombre d'animaux, c'est en recherche fondamentale que l'on en utilise le plus en Europe (46,1 %) (37). La recherche fondamentale impliquant des animaux continue de recevoir un soutien financier considérable. Au total, entre 2007 et 2013, le 7e programme-cadre de recherche et de développement technologique (PCRDT) a disposé d'un budget de plus de 50 milliards d'euros (38). Horizon 2020 est aujourd'hui le plus grand programme de recherche et d'innovation européen jamais mis en place, avec un financement de près de 80 milliards d'euros mis à disposition sur sept ans (de 2014 à 2020). Il *"promet davantage d'avancées scientifiques, de découvertes et de premières mondiales, en amenant sur le marché les grandes idées développées en laboratoire"* (39).

La révision de la *Directive 2010/63/UE*, prévue en 2017, est l'occasion idéale d'examiner les avancées et les découvertes attribuées à la recherche fondamentale sur les animaux, et qui se sont traduites par des traitements cliniquement efficaces. Pour reprendre les mots de Giles (13), cette question est cruciale, car l'opinion publique ne soutient la recherche animale que si elle aide à améliorer l'efficacité des traitements. Pourtant, rares sont les audits scientifiques dans ce domaine. Contopoulos-Ioannidis et al. (40) ont examiné le taux de transposition de 25 000 articles de recherche fondamentale "très prometteurs" et publiés dans des revues scientifiques de premier plan entre 1979 et 1983. Crowley (41) a analysé les résultats de cette étude et en a déduit que le taux de transposition de la recherche fondamentale vers une application clinique était très faible, atteignant seulement 0,004 %. Ioannidis a apporté la conclusion suivante : "*La médecine basée sur des preuves ne semble pas avoir pénétré les sciences fondamentales et précliniques, alors que les recherches fondamentales et précliniques sont souvent effectuées dans un vide clinique et méthodologique" (42).*

La faiblesse du taux de transposition des découvertes faites sur des modèles animaux en applications cliniques est mise en évidence par notre compréhension de la biologie de l'évolution et de la biologie des systèmes. Par exemple, Seok et al. (43) ont indiqué que les maladies inflammatoires humaines ne sont pas fidèlement reproduites chez les modèles souris, et ont observé une correspondance aléatoire entre les réponses génomiques murines à l'inflammation et les gènes humains homologues. Mestas et Hughes (44) ont montré d'importantes différences interspécifiques entre le système immunitaire des souris et celui des

êtres humains (45), des disparités que Yue et al. ont expliquées par une régulation génique propre aux espèces. On retrouve également de telles différences interspécifiques dans l'utilisation de primates non humains (46, 47). De plus, l'existence de polymorphismes au sein d'une même espèce (en particulier chez l'être humain) a une incidence sur l'évaluation préclinique des candidats médicaments (48, 49).

Enfin, bien que les systèmes mammifères humains et non humains puissent partager des processus conservés à des niveaux inférieurs, ou encore des modules au niveau de l'organisation biologique (le gène Hox par exemple), de tels modules sont insuffisants pour une extrapolation interespèces dans le cadre d'une étude à des niveaux plus élevés de l'organisation, tels que les systèmes corporels (50). Les systèmes complexes évolués sont bien plus que la somme de leurs parties et ne se prêtent pas à des méthodologies réductrices de la même manière que des systèmes simples (51). Il est bien connu que les systèmes complexes évolués présentent des propriétés émergentes, rendant l'extrapolation entre différentes espèces animales pratiquement impossible (27). D'après Koch, ces systèmes (le système immunitaire mammifère, par exemple) *"se caractérisent par un grand nombre de composants très hétérogènes, qu'il s'agisse de gènes, de protéines ou de cellules. Ces composants interagissent et s'affectent d'une multitude de façons à travers un très large spectre espace-temps, allant du nanomètre au mètre et de la microseconde à l'année"* (52).

L'Institut National de la Santé (NIH) états-unien, le plus grand organisme de recherche biomédicale au monde, a récemment annoncé qu'il *"ne financera plus la recherche biomédicale sur les chimpanzés"*. (53). L'annonce du NIH fait suite à un rapport scientifique de 2011 commandé par l'Institut de médecine (IOM) des États-Unis, dans lequel l'IOM a déterminé qu'aucun domaine de recherche sur les maladies ne nécessitait l'utilisation de chimpanzés (54). Si le NIH est prêt à abandonner le "meilleur modèle animal" disponible, quelles sont donc les raisons qui motivent le financement de recherches impliquant l'utilisation d'espèces animales plus éloignées de l'homme du point de vue de l'évolution, notamment celui d'autres primates, de chiens, de rats, de souris, de poissons-zèbres ou de pinsons ?

ICE *Stop Vivisection* : un exercice de démocratie participative réussi ?

Pour les organisateurs de l'ICE, l'audition du 11 mai 2015 au Parlement européen était une opportunité de présenter leur dossier. L'audition était organisée sous les auspices de quatre commissions parlementaires : Agriculture et développement rural (AGRI), Environnement, santé publique et sécurité alimentaire (ENVI), Industrie, recherche et énergie (ITRE) et Pétitions (PETI). Jyrki Katainen, vice-président de la Commission européenne, et Karl Falkenberg, directeur général à la commission ENVI, ont prononcé un discours d'ouverture qui fut suivi de trois tours de discussions. Chaque tour a débuté par une présentation d'un des trois experts désignés par la commission AGRI : Ray Greek, président de l'association AFMA (Les Américains pour l'Avancement de la Médecine, afma-curedisease.org) ; Françoise Barré-Sinoussi, Prix Nobel 2008 de physiologie ou médecine, qui s'est exprimée au nom de la Fédération européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA, efpia.eu) ; Emily McIvor de l'association Humane Society International (hsi.org/world/europe). Ray Greek et Emily McIvor ont soutenu l'ICE, à l'inverse de Françoise Barré-Sinoussi qui s'y est

opposée.

Contrairement aux auditions des deux précédentes ICE (Right2Water et One of Us), celle de *Stop Vivisection* s'est déroulée sous la forme d'un débat, avec des intervenants pour et contre. Du fait de ces conditions, il a en tout et pour tout été accordé aux organisateurs de *Stop Vivisection* un temps de parole de seulement 34 minutes sur les trois heures trente d'audition. Le compte-rendu intégral est disponible sur le site officiel de l'UE (http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/20150507IPR53142/AGRI-ENVI-ITREPETI-11052015-15.00-18.30).

Des contraintes juridiques et des lourdeurs administratives ont constitué d'autres inconvénients, inhérents aux ICE. Par exemple, en raison d'une interprétation juridique étroite, la Commission a déclaré irrecevables près de la moitié des ICE soumises, et beaucoup de citoyens ont renoncé à signer en raison des données personnelles excessives requises dans certains États membres. L'absence d'impact sur la réglementation européenne, comme en témoignent les trois premières initiatives "réussies", suggère un manque de transparence et de responsabilité de la part de la Commission européenne. Le groupe de campagne "Pour une initiative citoyenne européenne efficace" (55) a proposé des améliorations visant à simplifier les exigences en matière d'enregistrement ainsi qu'à inciter la CE à répondre aux ICE réussies par des actions concrètes, notamment des mesures législatives. Bien que la CE ait rejeté l'ICE *Stop Vivisection* et ses 10 propositions contenues dans le dossier soumis le 11 mai 2015, l'audition parlementaire qui s'est tenue à Bruxelles a suscité un débat public et scientifique très animé en plus d'avoir fait l'objet d'une large couverture médiatique (56-63).

Michael Balls, ancien directeur de l'ECVAM a déclaré : "*L'initiative citoyenne met en évidence deux points majeurs : de nombreux modèles animaux ne sont pas fiables pour prédire des réponses humaines, et il manque désespérément, dans les domaines de la recherche et des essais biomédicaux, des procédures qui soient directement pertinentes pour l'espèce humaine*" (64). L'Intergroupe parlementaire pour le bien-être et la protection des animaux a également fait le commentaire suivant : *"Il est nécessaire de mettre en place une stratégie européenne pour promouvoir l'innovation et l'adoption de méthodes de pointe plus respectueuses. Cela devrait également contribuer à un changement de paradigme pour mettre fin à l'utilisation d'animaux en tant que règle d'or, ainsi qu'à reconnaître qu'il est possible de faire avancer la médecine, la recherche et l'innovation grâce à des méthodes qui ne reposent pas sur les animaux"* (65).

Dans le communiqué de presse officiel de la CE diffusé le 3 juin 2015, le vice-président Jyrki Katainen a justifié la décision de la Commission en déclarant : "*L'initiative citoyenne « Stop Vivisection » intervient à un moment de transition : grâce à des avancées technologiques majeures, l'Europe est en train de diminuer le recours à l'expérimentation animale. Toutefois, une interdiction totale de toute recherche animale dans l'Union serait prématurée ; elle risquerait de chasser d'Europe la recherche biomédicale*" (66).

De plus, selon la CE, *la directive n'est pas appliquée depuis une période suffisamment longue pour pouvoir tirer des conclusions sur son efficacité*. La Commission prévoit de la réexaminer

en 2017 et mettra l'accent sur la disponibilité de méthodes alternatives. De plus, la directive requiert la publication d'un rapport sur sa propre mise en œuvre en 2019. Ces rapports constitueront les premières évaluations de la question de savoir dans quelle mesure la directive est en train d'atteindre les objectifs qu'elle s'est fixés (66). Le processus de révision, tel que défini ci-dessus par la CE, ne semble pas tenir compte de l'urgence d'aligner la réglementation existante sur les données scientifiques actuelles basées sur des preuves. Depuis ses débuts, l'expérimentation animale a largement été exemptée d'audits scientifiques. En effet, la plupart des expériences sur des animaux n'ont jamais été soumises à une validation officielle. Pour citer une ancienne fonctionnaire de la Food and Drug Administration (FDA) : "*La plupart des essais sur animaux que nous acceptons n'ont jamais été validés. Ils se sont développés pendant ces vingt dernières années et la FDA les trouve satisfaisants* (Anita O'Connor, membre du bureau scientifique de la FDA, communication personnelle, 1998). En outre, les expérimentations animales ont rarement fait l'objet d'une méta-analyse ou d'une revue de synthèse. Parmi les rares exemples qui existent, des revues de synthèse d'expérimentations animales ont démontré une faible utilité clinique et toxicologique pour l'être humain (19, 67). La mise en place d'une procédure d'"invalidation" a également été demandée, étant donné que *"de nombreux tests sur des animaux couramment acceptés, mais aussi certains tests candidats ayant recours ou non aux animaux, ne remplissent pas et ne peuvent remplir les critères en vigueur de nécessité, de développement, de prévalidation, de validation et d'admission"* (68).

Conclusions

La révision de la *Directive 2010/63/UE* est une nouvelle occasion d'étudier de manière critique la validité de l'utilisation de modèles animaux, à la lumière des connaissances scientifiques actuelles. Le point de vue du *British Medical Journal* sur le sujet a énormément contribué au débat, et ce grâce à ses articles "*À quel point la recherche animale est-elle productive et prédictive ?"* (69) et "*La recherche animale est-elle suffisamment basée sur des preuves pour être la pierre angulaire de la recherche biomédicale ?"* (70). La révision de la directive est également le moment opportun pour débattre du concept de preuve ainsi que de la partie à qui incombe la charge de la preuve dans le monde scientifique. *"Tout comme en droit, elle pèse sur le demandeur. Selon l'hypothèse nulle, il ne peut y avoir aucun lien entre des évènements tant qu'une relation de causalité n'est pas prouvée. Ainsi, ceux qui affirment que les modèles animaux peuvent prédire des réponses humaines dans le cadre de la recherche biomédicale doivent montrer que ce qu'ils affirment est vrai"* (28).

L'initiative *Stop Vivisection* a été pensée en tant qu'exercice *gagnant-gagnant* dans lequel la science basée sur des preuves remplacerait la souffrance inutile des animaux, au profit de l'être humain. La déclaration suivante, prononcée lors de l'audition publique du 11 mai 2015, résume la position de l'ICE *Stop Vivisection* : *"Le plus grand défi pour cette initiative citoyenne européenne n'est pas la science, mais la communication. L'idée derrière l'ICE était de faire monter le niveau du débat vers la validité du modèle animal, et aujourd'hui nous n'avons évoqué la science que de façon superficielle. Nous voudrions demander à la Commission européenne d'organiser un débat scientifique public semblable à un jury, où les experts n'auraient pas dix minutes, mais où nous aurions trois ou quatre ou cinq jours pour une discussion scientifique avec des experts des deux côtés. Si nous ne faisons pas cela, si nous*

n'avons pas un débat scientifique sérieux, nous laissons tomber les 1,17 million de personnes qui ont signé l'ICE, nous laissons tomber les animaux et nous laissons tomber les patients qui veulent des traitements basés sur la médecine personnalisée et non sur des essais sur les animaux" (71).

Références bibliographiques

1.EC (2016). *The European Citizens' Initiative*.
Brussels, Belgium: European Commission. Available at: http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/welcome (Accessed 08.07.16).
2. EC (2016). *Launch an initiative*. Brussels, Belgium:
European Commission. Available at: http://ec.europa.eu/citizens-initiative/public/how-to-register (Accessed 08.07.16).
3. Apelblat, M. *(*2015). *European Citizens' Initiative: How to make good on the promise of participatory democracy*. Brussels, Belgium: The Brussels Times. Available at:
http://www.brusselstimes.com/eu-affairs/3711/european-citizens-initiative-how-tomake-good-on-the-promise-of-participatorydemocracy (Accessed 08.07.16).
4. Anon. (undated). *Stop Vivisection*. Available at: http://www.stopvivisection.eu/ (Accessed 08.07.16).
5. Anon. (2010). *Directive 2010/63/EU* of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union* L276, 20.10.2010, 33–79.
6. EC (2016). *Legislation for the protection of animals used for scientific purposes.* Brussels, Belgium: European Commission. Available at:
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm (Accessed 10.08.16).
7. Zurlo, J. (2012). *No Animals Harmed: Toward a Paradigm Shift in Toxicity Testing.* Garrison, NY, USA: The Hastings Center. Available at:
http://animalresearch.thehastingscenter.org/report/no-animals-harmed-toward-a-paradigm-shift-intoxicity-testing/ (Accessed 26.07.16).
8. Herrmann, K. (2015). *The Ethics of Animal experimentation:Working towards a change paradigm change*. Philadelphia, PA, USA: The University of Pennsylvania. Available at:
https://call-for-papers.sas.upenn.edu/node/64426 (Accessed 26.07.16).
9. Cochrane, B. & Byatt, K. (2014). A paradigm shift is needed to move biomedical research forward. *British Medical Journal* 349, g4267.
10. Vallender, E.J. & Miller, G.M. (2013). Nonhuman primate models in the genomic era: A paradigm shift. *ILAR Journal* 54, 154–165.
11. Grimm, H. (2015). Turning apples into oranges? The harm–benefit analysis and how to take ethical considerations into account. *ATLA* 43, P22–P24.
12. Ashby, M. & Menache, A. (2012). The composition of animal ethics committees needs to change. *British Medical Journal* 345, e7627.
13. Giles, J. (2006). Animal experiments under fire for poor design. *Nature, London* 444, 981.
14. Council of Europe (1986). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. European Treaty Series No. 123*, 11pp. Strasbourg, France: Council of Europe.
15. Anon. (1999). Council Decision of 23 March 1998 concerning the conclusion by the Community of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (*1999/575/EC*). *Official Journal of the European Union* L222, 24.08.1999, 29–37.
16. Anon. (2003). *Commission Directive 2003/63/EC* of 25 June 2003 amending *Directive*

2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* L159, 27.06.2003, 46–94.
17. Bernard, C. (1957). *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*, 272pp. New York, NY, USA: Dover.
18. Greek, R. (2014). The ethical implications for humans in light of the poor predictive value of animal models. *International Journal of Clinical Medicine (Special Issue on Medical Ethics)* 5, 966–1005.
19. Greek, R. & Menache, A. (2013). Systematic reviews of animal models: Methodology *versus* epistemology. *International Journal of Medical Sciences* 10, 206–221.
20. Greek, R. & Greek, J. (2010). Is the use of sentient animals in basic research justifiable? *Philosophy,Ethics & Humanities in Medicine* 5, 14.
21. Greek, R., Pippus, A. & Hansen, L.A. (2012). The Nuremberg Code subverts human health and safety by requiring animal modeling. *BMC Medical Ethics* 13, 16.
22. Greek, R. (2014). A discussion of the role of complex evolved systems in the development of invasive cardiovascular interventions as illustrated by the Blalock-Taussig Shunt and intra-arterial stents. *Biological Systems* 3, doi: 10.4172/2329-6577.1000 124.
23. Greek, R. & Hansen, L.A. (2013). Questions regarding the predictive value of one evolved complex adaptive system for a second: Exemplified by the SOD1 mouse. *Progress in Biophysics & Molecular Biology* 113, 231–153.
24. Greek, R., Menache, A. & Rice, M.J. (2012). Animal models in an age of personalized medicine. *Personalized Medicine* 9, 47–64.
25. Greek, R. & Rice, M.J. (2012). Animal models and conserved processes. *Theoretical Biology & Medical Modelling* 9, doi: 10.1186/1742-4682-9-40.
26. Greek, R., Shanks, N. & Rice, M.J. (2011). The history and implications of testing thalidomide on animals. *Journal of Philosophy, Science & Law* 11, October 3.
27. Shanks, N. & Greek, R. (2009). *Animal Models in Light of Evolution*, 444pp. Boca Raton, FL, USA: Brown Walker.
28. Shanks, N., Greek, R. & Greek, J. (2009). Are*Ethics & Humanities in Medicine* 4, 2.
29. Tsaioun, K., Bottlaender, M. & Mabondzo, A. (2009). ADDME — avoiding drug development mistakes early: Central nervous system drug discovery perspective. *BMC Neurology* 9, Suppl. 1, S1.
30. Stop Vivisection (undated). *Citizens' Committee*. Available at: http://www.stopvivisection.eu/en/content/citizens-committee (Accessed 08.07.16).
31. Stop Vivisection (2015). *European Citizens' Initiative: 1,173,131 Signatures to Phase Out Animal Experimentation, Dossier Brussels, 11 May 2015*, 117pp. Available at: http://www.stopvivisection.eu/sites/default/files/dossier_-11_may_2015.pdf (Accessed 08.07.16).
32. Martic-Kehl, M.I., Schibli, R. & Schubiger, P.A.(2012). Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 39, 1492–1496.
33. Langley, G. (2009). The validity of animal experiments in medical research. *Revue Semestrielle de Droit Animalier* 1, 161–168.
34. Knight, A. (2008). Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor contributions toward human healthcare. *Reviews on Recent Clinical Trials* 3, 89–96.
35. Bailey, J., Thew, M. & Balls, M. (2015). Predicting human drug toxicity and safety via animal tests: Can any one species predict drug toxicity in any other, and do monkeys help? *ATLA* 43, 393–403.
36. Huang, R., Xia, M., Sakamuru, S., Zhao, J., Shahane, S.A., Attene-Ramos, M., Zhao, T., Austin, C.P. & Simeonov, A. (2016). Modelling the Tox2110 K chemical profiles for *in vivo*

toxicity prediction and mechanism characterization. *Nature Communications* 7, 10425.
37. EC (2013). *Report from the Commission to the Council and the European Parliament. 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, COM(2013) 859 final*, 14pp. Brussels, Belgium: European Commission. Available at: http://eurlex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0859&from=EN (Accessed 08.03.16).
38. EC (undated). *What is FP7? The basics*. Brussels,Belgium: European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/research/fp7/understanding/fp7inbrief/what-is_en.html (Accessed 08.03.16).
39. EC (undated). *Horizon 2020. The EU Framework Programme for Research and Innovation*. Brussels, Belgium: European Commission. Available at: https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/ (Accessed 08.03.16).
40. Contopoulos-Ioannidis, D.G., Ntzani, E. & Ioannidis, J.P. (2003). Translation of highly promising basic science research into clinical applications.*American Journal of Medicine* 114, 477–484.
41. Crowley, W.F., Jr (2003). Translation of basic research into useful treatments: How often does it occur? *American Journal of Medicine* 114, 503–505.
42. Ioannidis, J.P. (2006). Evolution and translation of research findings: From bench to where? *PLoS Clinical Trials* 1, e36.
43. Seok, J., Warren, H.S., Cuenca, A.G., Mindrinos, M.N., Baker, H.V., Xu, W., Richards, D.R., McDonald-Smith, G.P., Gao, H., Hennessy, L., Finnerty, C.C., Lopez, C.M., Honari, S., Moore, E.E., Minei, J.P., Cuschieri, J., Bankey, P.E., Johnson, J.L., Sperry, J., Nathens, A.B., Billiar, T.R., West, M.A., Jeschke, M.G., Klein, M.B., Gamelli, R.L., Gibran, N.S., Brownstein, B.H., Miller-Graziano, C., Calvano, S.E., Mason, P.H., Cobb, J.P., Rahme, L.G., Lowry, S.F., Maier, R.V., Moldawer, L.L., Herndon, D.N., Davis, R.W., Xiao, W. & Tompkins, R.G. (2014). Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 110, 3507–3512.
44. Mestas, J. & Hughes, C.C. (2004). Of mice and not men: Differences between mouse and human immunology. *Journal of Immunology* 172, 2731–2738.
45. Yue, F., Cheng, Y., Breschi, A., Vierstra, J., Wu, W., Ryba, T., Sandstrom, R., Ma, Z., Davis, C., Pope, B.D., Shen, Y., Pervouchine, D.D., Djebali, S., Thurman, R.E., Kaul, R., Rynes, E., Kirilusha, A.,Marinov, G.K., Williams, B.A., Trout, D., Amrhein, H., Fisher-Aylor, K., Antoshechkin, I., DeSalvo, G.,See, L.H., Fastuca, M., Drenkow, J., Zaleski, C.,Dobin, A., Prieto, P., Lagarde, J., Bussotti, G.,Tanzer, A., Denas, O., Li, K., Bender, M.A., Zhang, M., Byron, R., Groudine, M.T., McCleary, D., *et al*. (2014). A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome. *Nature, London* 515, 355–364.
46. Chiba, M., Nishime, J.A., Neway, W., Lin, Y. & Lin, J.H. (2000). Comparative *in vitro* metabolism of indinavir in primates — a unique stereoselective hydroxylation in monkey. *Xenobiotica* 30, 117–129.
47. Dubois, V.F., de Witte, W.E., Visser, S.A., Danhof, M. & Della Pasqua, O.; Cardiovascular Safety Project Team; TI Pharma PKPD Platform (2006). Assessment of interspecies differences in druginduced QTc interval prolongation in cynomolgus monkeys, dogs and humans. *Pharmaceutical Research* 33, 40–51.
48. Trist, H.M., Tan, P.S., Wines, B.D., Ramsland, P.A., Orlowski, E., Stubbs, J., Gardiner, E.E., Pietersz, G.A., Kent, S.J., Stratov, I., Burton, D.R. & Hogarth, P.M. (2014). Polymorphisms and interspecies differences of the activating and inhibitory FcγRII of *Macaca nemestrina* influence the binding of human IgG subclasses. *Journal of Immunology* 192, 792–803.

49. Yan, G., Zhang, G., Fang, X., Zhang, Y., Li, C., Ling, F., Cooper, D.N., Li, Q., Li, Y., van Gool, A.J., Du, H., Chen, J., Chen, R., Zhang, P., Huang, Z., Thompson, J.R., Meng, Y., Bai, Y., Wang, J., Zhuo, M., Wang, T., Huang, Y., Wei, L., Li, J., Wang, Z., Hu, H., Yang, P., Le, L., Stenson, P.D., Li, B., Liu, X., Ball, E.V., An, N., Huang, Q., Zhang, Y., Fan, W., Zhang, X., Li, Y., Wang, W., Katze, M.G., *et al*. (2011). Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques. *Nature Biotechnology* 29, 1019–1023.
50. Greek, R. & Rice, M.J. (2012). Animal models and conserved processes. *Theoretical Biology & Medical Modelling* 9, 40.
51. van Regenmortel, M.H.V. (2004). Reductionism and complexity in molecular biology. *EMBO Reports* 5, 1016–1020.
52. Koch, C. (2012). Systems biology. Modular biological complexity. *Science, New York* 337, 531–532. Collins, F.S. (2015). *NIH Will No Longer Support Biomedical Research on Chimpanzees.* Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health. Available at: https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nihdirector/statements/nih-will-no-longer-supportbiomedical-research-chimpanzees. (Accessed 08.03.16).
54. Altevogt, B.M., Pankevich, D.E., Shelton-Davenport, M.K. & Kahn, J.P. (eds) (2011). *Chimpanzees in Biomedical and Behavioral Research. Assessing the Necessity*, 200pp. Washington, DC, USA: The National Academies Press.
55. The ECI Campaign (2004). *12 ways to build an ECI that works!* Freiburg, Germany: The ECI Campaign. Available at: http://www.citizens-initiative.eu/12-ways-to-build-a-european-citizens-initiativethat-works/ (Accessed 08.03.16).
56. Anon. (undated). *European Citizens' Initiative —Stop Vivisection.* London, UK: The Physiological Society. Available at: http://www.physoc.org/ECI (Accessed 08.03.16).
57. von Hatzfeldt, S. (2015). *The European Citizens'Initiative: A democratic farce?* Available at: http://www.euractiv.com/section/eu-priorities-2020/opinion/the-european-citizens-initiative-ademocratic-farc/ (Accessed 08.03.16).
58. Robert, A. (2015). *MEPs unconvinced by European Citizens' Initiative on vivisection*. Available at: http://www.euractiv.com/section/science-policymaking/news/meps-unconvinced-by-european-citizens-initiative-on-vivisection/ (Accessed 08.03.16).
59. Anon. (2015). *STOP the European Citizens' Initiative on Vivisection*. Leuven, Belgium: League of European Research Universities (LERU). Available at: http://www.leru.org/index.php/public/news/stop-the-european-citizens-initiative-on-vivisection-1/ (Accessed 08.03.16).
60. EC (2015). *Commission replies to "Stop Vivisection" European Citizens' Initiative.* Brussels, Belgium: European Commission. Available at: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-5094_en.htm (Acc -essed 08.03.16).
61. Silalahi, I. (2015). *Initiative seeks the repeal of Directive 2010/63/EU1 on the protection of animals used for scientific purposes.* Brussels, Belgium: New Europe. Available at: http://neurope.eu/article/commission-rejects-stop-vivisection-europeancitizens-initiative/ (Accessed 08.03.16).
62. Anon. (2015). *Débat relancé sur l'expérimentation animale.* Paris, France: Le Monde. Available at: http://www.lemonde.fr/sciences/article/2015/05/18/debat-relance-sur-l-experimentation-animale_4635641_1650684.html (Accessed 08.03.16).
63. Reiss, C. & Menache, A. (2015). *La guerre du "modèle" animal n'aura pas lieu!* Paris, France: Le Monde. Available at: http://www.lemonde.fr/sciences/article/2015/05/19/la-guerre-du-modeleanimal-n-aura-pas-lieu_4636423_1650684.html (Accessed 08.03.16).
64. Balls, M. (2015). The European Citizens' *Stop Vivisection* Initiative. *ATLA* 43, 147–150.
65. Intergroup on the Welfare and Conservation of Animals (2015). *Commission Response to the European Citizens' Initiative "Stop Vivisection".* Available at:

http://www.animalwelfareintergroup.eu/2015/06/05/european-commission-doesnt-go-farenough-to-meet-citizens-demands-to-improveanimal-welfare/ (Accessed 08.03.16).
66. EC (2015). *Communication from the Commission onthe European Citizens' Initiative "Stop Vivisection", C(2015) 3773 final*, 14pp. Brussels, Belgium: European Commission. Available at: http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/vivisection/en.pdf. (Accessed 08.03.16).
67. Knight, A. (2007). Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *ATLA* 35, 641–659.
68. Balls, M. & Combes, R. (2005). The need for a formal *invalidation* process for animal and nonanimal tests. *ATLA* 33, 299–308.
69. Godlee, F. (2014). How predictive and productive is animal research? *British Medical Journal* 348, g3719.
70. Pound, P., Bracken, M.B. & Bliss, S.D. (2014). Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *British Medical Journal* 348, g3387.
71. European Parliament (2015). *Committee on the Environment, Public Health and Food Safety Committee on Industry, Research and Energy Committee on Petitions Committee on Agriculture and Rural Development — 11/05/2015 15.00–18.30.* Available at: http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/20150507IPR53142/AGRI-ENVI-ITRE-PETI-11052015-15.00-18.30 (Accessed 08.03. 16).