

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE, DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT

Arrêté du 1^{er} février 2013 relatif à l'évaluation éthique et à l'autorisation des projets impliquant l'utilisation d'animaux dans des procédures expérimentales

NOR : AGRG1238767A

La ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, le ministre de la défense, la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche et le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt,

Vu le code de l'environnement ;

Vu le code rural et de la pêche maritime, notamment les articles R. 214-117 à R. 214-127 ;

Vu l'avis de la Commission nationale de l'expérimentation animale en date du 15 novembre 2012,

Arrêtent :

CHAPITRE I^{er}

Comités d'éthique en expérimentation animale et évaluation éthique des projets

Art. 1^{er}. – En application de l'article R. 214-117 du code rural et de la pêche maritime, tout comité d'éthique en expérimentation animale dont relève chaque établissement utilisateur d'animaux destinés à être utilisés dans des procédures expérimentales adresse une demande d'agrément auprès du ministre chargé de la recherche. Le dossier de demande d'agrément du comité d'éthique comprend les éléments suivants :

- a) Le nom et les coordonnées du comité d'éthique et de son président ;
- b) L'intitulé, le numéro d'agrément et le nom du responsable de l'établissement utilisateur ou des établissements utilisateurs relevant du comité d'éthique ainsi que sa signature ;
- c) Une déclaration signée du président du comité d'éthique indiquant l'engagement des membres du comité à prendre en compte les principes de la charte visée à l'article R. 214-134 du code rural et de la pêche maritime ;
- d) L'engagement écrit de chaque membre à ne pas participer à une évaluation à laquelle il est intéressé ;
- e) L'engagement écrit de chaque membre à respecter la confidentialité des informations fournies dans les dossiers présentés au comité d'éthique ;
- f) Les nom, prénom et adresse électronique des membres du comité d'éthique et leur classement dans chacune des catégories citées dans la charte susvisée, permettant d'assurer la compétence du comité ;
- g) La date de création du comité d'éthique.

Le ministre chargé de la recherche vérifie que le dossier présenté est complet et que la compétence du comité d'éthique est assurée. L'agrément du comité d'éthique est notifié au président du comité d'éthique par le ministre chargé de la recherche qui lui attribue un numéro d'agrément.

Le ministre chargé de la recherche tient à jour la liste des comités d'éthique agréés, laquelle est rendue publique.

Art. 2. – Le président du comité d'éthique informe le ministre chargé de la recherche de toute modification concernant la composition du comité d'éthique et de tout changement dans la liste des établissements utilisateurs qui relèvent de ce comité d'éthique.

Art. 3. – Les institutions dont relèvent les établissements utilisateurs allouent aux comités d'éthique les moyens humains et matériels de fonctionnement nécessaires pour réaliser les évaluations éthiques des projets qui leur sont soumis.

Les comités d'éthique réunissent les compétences pluridisciplinaires qui leur permettent de rendre des avis motivés dans les domaines suivants :

- les champs d'application scientifiques pour lesquels les animaux seront utilisés, et pour chaque domaine, les possibilités de remplacement, de réduction et de raffinement ;
- la conception de procédures expérimentales ou de projets incluant, le cas échéant, des statistiques ;
- la pratique vétérinaire en rapport avec les espèces destinées à être utilisées ;
- l'hébergement des animaux et les soins qui leur sont donnés, en rapport avec les espèces destinées à être utilisées.

Les comités d'éthique se dotent d'un règlement intérieur.

Les comités d'éthique transmettent un bilan annuel d'activité au Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale et prennent en compte les recommandations de ce comité national.

Le ministre de la recherche s'assure de la conformité du fonctionnement des comités d'éthique et, plus particulièrement, de l'absence de conflit d'intérêt, en réalisant des audits au minimum annuels.

Art. 4. – En application de l'article R. 214-119 du code rural et de la pêche maritime, l'évaluation éthique des projets est réalisée par le comité d'éthique défini à l'article 1^{er} selon les modalités suivantes :

L'évaluation éthique permet de vérifier que le projet satisfait aux critères généraux suivants :

- le projet est justifié du point de vue scientifique, éducatif ou est requis par la loi ;
- les objectifs du projet justifient l'utilisation d'animaux ;
- le projet est conçu pour permettre le déroulement des procédures expérimentales dans les conditions les plus respectueuses de l'animal et de l'environnement.

L'évaluation éthique des projets est effectuée à un niveau de détail approprié au type de projet et comporte :

- a) Une évaluation des objectifs du projet, des avantages scientifiques attendus ou de sa valeur éducative ;
- b) Une appréciation de la conformité du projet avec les exigences de remplacement, de réduction et de raffinement ;
- c) Une appréciation de la classification des procédures expérimentales selon leur degré de gravité, définie à l'annexe ;
- d) Une analyse comparative des dommages et des avantages du projet, visant à apprécier si la souffrance, la douleur et l'angoisse potentiellement infligées aux animaux sont justifiées par les résultats escomptés au bénéfice de l'homme, des animaux ou de l'environnement ;
- e) Une appréciation des éléments visés aux articles R. 214-90 à R. 214-95, R. 214-98, R. 214-105 à R. 214-109 et R. 214-113 du code rural et de la pêche maritime ;
- f) La détermination de la nécessité de procéder à une appréciation rétrospective du projet et le moment auquel celle-ci doit intervenir, pour les projets satisfaisant aux conditions de l'article R. 214-120 du code rural et de la pêche maritime.

Sous réserve de garantir le respect de la propriété intellectuelle, de l'impartialité et de la confidentialité des informations, l'évaluation éthique du projet peut prendre en compte l'avis de parties indépendantes ou d'experts extérieurs.

CHAPITRE II

Demande d'autorisation

Art. 5. – En application de l'article R. 214-122 du code rural et de la pêche maritime, tout responsable de projet adresse au ministre chargé de la recherche une demande d'autorisation de projet accompagnée d'un dossier comprenant les éléments suivants :

- la proposition de projet tel que défini au 2^o de l'article R. 214-89 du code rural et de la pêche maritime ;
- un résumé non technique du projet, anonyme et ne contenant ni le nom ni l'adresse de l'utilisateur ou des membres de son personnel, qui, sous réserve de garantir le respect de la propriété intellectuelle et de la confidentialité des informations, fournit des informations sur les objectifs du projet, y compris les avantages et les dommages attendus, ainsi que sur le nombre et les types d'animaux utilisés. Il fournit également une démonstration de la conformité avec les exigences de remplacement, de réduction et de raffinement ;
- des informations sur :
 - a) La justification du projet du point de vue scientifique, éducatif ou requis par la loi ;
 - b) La pertinence et la justification :
 - i) De l'utilisation d'animaux, y compris en ce qui concerne leur origine, les espèces, les nombres estimés et les stades de développement et, le cas échéant, en application du dernier alinéa de l'article R. 214-90, les éléments scientifiques justifiant la demande de dérogation concernant les espèces utilisées ;
 - ii) Des procédures expérimentales ;
 - c) L'application de méthodes pour remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux dans les procédures expérimentales ;
 - d) Le recours prévu à l'anesthésie, à l'analgésie et à d'autres méthodes pour soulager la douleur ;

- e) Les dispositions prises en vue de réduire, d'éviter et d'atténuer toute forme de souffrance des animaux, de la naissance à la mort, le cas échéant ;
- f) Le recours à des points limites adaptés, suffisamment prédictifs et précoces pour permettre de limiter au maximum la douleur, sans remettre en cause les résultats du projet ;
- g) La stratégie d'expérimentation ou d'observation et le modèle statistique utilisé afin de réduire au minimum le nombre d'animaux, la douleur, la souffrance et l'angoisse infligées et l'impact environnemental, le cas échéant ;
- h) La réutilisation des animaux et l'effet cumulatif de cette réutilisation sur les animaux ;
- i) La proposition concernant la classification des procédures expérimentales selon leur degré de gravité, conformément à l'annexe ;
- j) Les dispositions prises pour éviter tout double emploi injustifié des procédures expérimentales, le cas échéant ;
- k) Le numéro d'agrément du ou des établissements utilisateurs, attribué selon les modalités de l'arrêté interministériel du 1^{er} février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles ;
- l) Les méthodes de mise à mort utilisées et, le cas échéant, en application du quatrième alinéa de l'article R. 214-98, les éléments scientifiques justifiant la demande de dérogation concernant les méthodes utilisées ;
- m) Les compétences des personnes participant au projet, selon les modalités de l'arrêté interministériel du 1^{er} février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques dans les conditions définies à l'article R. 214-114 ;
- n) Le nom de la ou des personnes responsables du bien-être des animaux ;
- o) Le nom de la personne responsable de la mise en œuvre générale du projet et de sa conformité à l'autorisation.

Le ministre chargé de la recherche met à disposition des établissements utilisateurs le formulaire de demande d'autorisation de projet.

Art. 6. – L'avis du comité d'éthique est transmis au ministre chargé de la recherche.

Le comité d'éthique peut proposer le reclassement des procédures expérimentales selon leur degré de gravité indiqué par le responsable de projet. Cette proposition de reclassement est mentionnée dans l'avis du comité d'éthique.

L'avis du comité d'éthique précise également, le cas échéant, s'il est nécessaire de procéder à une appréciation rétrospective du projet selon les conditions décrites dans l'article 7.

Art. 7. – Les projets satisfaisant aux conditions de l'article R. 214-120 du code rural et de la pêche maritime font l'objet d'une appréciation rétrospective effectuée par le comité d'éthique dont relève l'établissement utilisateur. L'appréciation rétrospective permet d'évaluer :

- a) Si les objectifs du projet ont été réalisés ;
- b) Les dommages infligés aux animaux ainsi que le nombre et les espèces des animaux utilisés et la gravité réelle des procédures expérimentales ;
- c) Les éléments qui peuvent contribuer à renforcer l'application des exigences de remplacement, de réduction et de raffinement.

Le résultat de l'appréciation rétrospective est communiqué par le comité d'éthique au responsable du projet.

Art. 8. – L'autorisation de projet est notifiée par le ministre chargé de la recherche au responsable du projet et transmise au comité d'éthique dont relève l'établissement utilisateur, dans les délais indiqués à l'article R. 214-125 du code rural et de la pêche maritime. L'autorisation de projet est attribuée pour une durée maximale de cinq ans. L'autorisation précise :

- a) Le nom et le numéro d'agrément de l'établissement utilisateur ainsi que le nom de son responsable ;
- b) Le nom de la personne responsable de la mise en œuvre générale du projet et de sa conformité à l'autorisation ;
- c) Toutes les dispositions spécifiques résultant de l'évaluation du projet, y compris, le cas échéant, la nécessité de le soumettre à une appréciation rétrospective et le moment auquel celle-ci doit intervenir ;
- d) L'avis favorable résultant de l'évaluation éthique du projet.

Tout refus d'autorisation de projet est motivé. Le responsable du projet peut contester cette décision auprès du ministre chargé de la recherche qui, si le refus résulte d'un avis éthique défavorable, peut saisir le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, lequel peut solliciter une contre-évaluation par un ou plusieurs autres comités d'éthique compétents.

Un projet qui a bénéficié, avant la date d'entrée en vigueur du décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, d'un avis éthique favorable du comité enregistré par le secrétariat du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale dont relève

l'établissement utilisateur ne nécessitera pas d'autorisation du ministère chargé de la recherche pour sa réalisation à partir du moment où sa durée ne s'étend pas au-delà du 1^{er} janvier 2018. Les projets approuvés avant la date d'entrée en vigueur du décret susmentionné et dont la durée s'étend au-delà du 1^{er} janvier 2018 devront obtenir une autorisation du ministère chargé de la recherche au plus tard le 1^{er} janvier 2018.

Art. 9. – En application de l'article R. 214-126 du code rural et de la pêche maritime, toute modification substantielle du projet qui pourrait avoir une incidence négative sur le bien-être des animaux, évaluée par la structure chargée du bien-être des animaux, nécessite l'introduction par le responsable du projet d'une demande de modification de l'autorisation du projet auprès du ministre chargé de la recherche selon les modalités décrites à l'article 5. Cette demande fait apparaître les modifications apportées au projet préalablement autorisé et fournit les éléments scientifiques justifiant les changements.

Le projet modifié fait l'objet d'une nouvelle évaluation éthique par le comité d'éthique et d'une nouvelle demande d'autorisation de projet, conformément aux dispositions du présent arrêté.

Art. 10. – En application de l'article R. 214-123, à l'échéance de l'autorisation de projet et si ce dernier n'est pas achevé, une nouvelle demande d'autorisation de projet est transmise au ministre chargé de la recherche selon les modalités prévues à l'article 5 du présent arrêté.

Art. 11. – En application de l'article R. 214-126 du code rural et de la pêche maritime, le ministre chargé de la recherche peut retirer l'autorisation de projet lorsque ce dernier n'est pas exécuté en conformité avec l'autorisation. Le retrait de l'autorisation de projet est notifié par courrier avec accusé de réception au responsable de l'établissement utilisateur. Le responsable de l'établissement utilisateur prend toutes les mesures nécessaires pour assurer le bien-être des animaux qui étaient utilisés dans le projet dont l'autorisation est retirée. Le ministre chargé de l'agriculture est informé de ce retrait d'autorisation de projet et fait procéder en cas de besoin à une inspection de l'établissement utilisateur.

CHAPITRE III

Établissements relevant de la défense nationale

Art. 12. – Les dispositions des chapitres I^{er} et II du présent arrêté sont applicables aux établissements relevant de l'autorité ou de la tutelle du ministre de la défense sous réserve des dispositions du présent chapitre.

Art. 13. – Pour les établissements relevant de l'autorité ou de la tutelle du ministre de la défense, les attributions du ministre chargé de la recherche sont exercées par le ministre de la défense.

Art. 14. – Pour les comités d'éthique dont relèvent les établissements relevant de l'autorité ou de la tutelle du ministre de la défense, le dossier de demande d'agrément est adressé au ministre de la défense et comprend les éléments suivants :

- a) Le nom et les coordonnées du comité d'éthique et de son président ;
- b) L'intitulé, le numéro d'agrément et le nom du responsable de l'établissement utilisateur ou des établissements utilisateurs relevant du comité ainsi que sa signature ;
- c) Une déclaration signée du président du comité d'éthique indiquant l'engagement des membres du comité à prendre en compte les principes de la charte visée à l'article R. 214-134 du code rural et de la pêche maritime ;
- d) L'engagement écrit de chaque membre à ne pas contribuer à une évaluation concernant un projet auquel il est susceptible de participer ;
- e) L'engagement écrit de chaque membre à respecter la confidentialité des informations fournies dans les dossiers présentés au comité d'éthique ;
- f) Les nom, prénom et adresse électronique des membres du comité d'éthique et leur classement dans chacune des catégories citées dans la charte susvisée, permettant d'assurer la compétence du comité ;
- g) La date de création du comité d'éthique ;

La liste des comités d'éthique agréés par le ministre de la défense est communiquée au ministre chargé de la recherche pour inscription sur la liste prévue au dernier alinéa de l'article 1^{er} du présent arrêté.

Si un refus d'autorisation de projet résulte d'un avis éthique défavorable, le ministre de la défense peut solliciter une contre-évaluation par un ou plusieurs autres comités d'éthique.

Art. 15. – Un projet qui a bénéficié, avant la date d'entrée en vigueur du décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, d'un avis éthique favorable d'un comité reconnu par le ministère de la défense ne nécessitera pas d'autorisation du ministère de la défense pour sa réalisation, à partir du moment où sa durée ne s'étend pas au-delà du 1^{er} janvier 2018. Les projets approuvés avant la date d'entrée en vigueur du décret susmentionné et dont la durée s'étend au-delà du 1^{er} janvier 2018 devront obtenir une autorisation du ministre de la défense au plus tard le 1^{er} janvier 2018.

Art. 16. – Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 1^{er} février 2013.

*Le ministre de l'agriculture,
de l'agroalimentaire et de la forêt,*
STÉPHANE LE FOLL

*La ministre de l'écologie,
du développement durable
et de l'énergie,*
DELPHINE BATHO

Le ministre de la défense,
JEAN-YVES LE DRIAN

*La ministre de l'enseignement supérieur
et de la recherche,*
GENEVIÈVE FIORASO

A N N E X E

CLASSIFICATION DES PROCÉDURES EXPÉRIMENTALES SELON LEUR DEGRÉ DE GRAVITÉ

Le degré de gravité d'une procédure expérimentale est déterminé en fonction de l'intensité de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou du dommage durable qu'un animal donné risque de subir au cours de la procédure expérimentale.

Section 1

Classes de gravité

Sans réveil :

Les procédures expérimentales menées intégralement sous anesthésie générale, au terme desquelles l'animal ne reprend pas conscience, relèvent de la classe « sans réveil ».

Légère :

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse légère de courte durée ainsi que celles sans incidence significative sur le bien-être ou l'état général des animaux relèvent de la classe « légère ».

Modérée :

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse modérée de courte durée ou une douleur, une souffrance ou une angoisse légère de longue durée ainsi que celles susceptibles d'avoir une incidence modérée sur le bien-être ou l'état général des animaux relèvent de la classe « modérée ».

Sévère :

Les procédures expérimentales en raison desquelles les animaux sont susceptibles d'éprouver une douleur, une souffrance ou une angoisse intense ou une douleur, une souffrance ou une angoisse modérée de longue durée ainsi que celles susceptibles d'avoir une incidence grave sur le bien-être ou l'état général des animaux relèvent de la classe « sévère ».

Section 2

Critères de classification

La détermination d'une classe de gravité tient compte de toute intervention ou manipulation concernant l'animal dans le cadre d'une procédure expérimentale donnée. Elle est fondée sur les effets les plus graves que risque de subir un animal donné après mise en œuvre de toutes les mesures de raffinement appropriées.

Lors de la détermination d'une classe de gravité, le type de procédure expérimentale et un certain nombre d'autres facteurs sont pris en compte. Tous ces facteurs sont pris en compte cas par cas.

Les facteurs ayant trait à la procédure expérimentale sont les suivants :

- type de manipulation ;
- nature et intensité de la douleur, de la souffrance, de l'angoisse ou du dommage durable causé par (tous les éléments de) la procédure expérimentale ; durée, fréquence et multiplicité des techniques utilisées ;
- souffrance cumulée dans le cadre d'une procédure expérimentale ;
- impossibilité de manifester des comportements naturels, y compris restrictions portant sur les normes en matière d'hébergement, d'élevage et de soins.

La section 3 contient des exemples de procédures expérimentales assignées à chacune des classes de gravité sur la base de facteurs liés uniquement au type de procédure expérimentale. Ces exemples sont une première indication de la classification qui serait la plus appropriée pour un type de procédure expérimentale donné.

Toutefois, aux fins de la détermination définitive de la classe de gravité d'une procédure expérimentale, il y a lieu de tenir compte des facteurs additionnels ci-après à évaluer cas par cas :

- type d'espèce et génotype ;
- stade de développement, âge et sexe de l'animal ;
- niveau d'apprentissage de la procédure expérimentale atteint par l'animal ;
- si l'animal est réutilisé, gravité réelle des procédures expérimentales antérieures ;
- méthodes utilisées pour réduire ou supprimer la douleur, la souffrance et l'angoisse, y compris le raffinement des conditions d'hébergement, d'élevage et de soins ;
- points limites adaptés.

Section 3

Exemples de différents types de procédures expérimentales définies selon chaque classe de gravité sur la base de facteurs liés au type de procédure expérimentale

1. Légère :

- a) Anesthésie, sauf si elle est exclusivement destinée à la mise à mort ;
- b) Etude pharmacocinétique dans laquelle une dose unique est administrée, un nombre restreint d'échantillons sanguins sont prélevés (au total < 10 % du volume sanguin) et la substance n'est pas censée avoir d'effet négatif détectable ;
- c) Imagerie non invasive (par exemple, IRM) avec sédation ou anesthésie appropriée ;
- d) Procédures expérimentales superficielles, par exemple biopsies de l'oreille et de la queue, implantation sous-cutanée non chirurgicale de pompes miniatures et transpondeurs ;
- e) Utilisation d'appareils externes de télémétrie qui n'entraînent que des troubles mineurs chez l'animal ou qui n'ont qu'une incidence mineure sur son activité normale et son comportement normal ;
- f) Administration d'une substance par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intrapéritonéale, par gavage et par voie intraveineuse via les vaisseaux sanguins superficiels, lorsque la substance n'a qu'une incidence légère sur l'animal et lorsque les volumes administrés sont dans des limites appropriées à la taille et à l'espèce de l'animal ;
- g) Induction de tumeurs ou tumeurs spontanées qui n'ont pas d'effet clinique négatif détectable (par exemple, petits nodules sous-cutanés non invasifs) ;
- h) Elevage d'animaux génétiquement modifiés dans le but d'obtenir un phénotype ayant des effets légers ;
- i) Régime alimentaire modifié qui ne répond pas à tous les besoins nutritionnels de l'animal et est susceptible d'entraîner une anomalie clinique légère pendant la période couverte par l'étude ;
- j) Confinement de courte durée (< 24 h) en cage métabolique ;
- k) Etudes comportant, pendant une courte durée, la privation de congénères pour des espèces socialement développées et l'isolement en cage individuelle pour les rats ou les souris adultes ;
- l) Modèles exposant l'animal à des stimuli désagréables qui sont brièvement associés à une douleur, une souffrance ou une angoisse légère et auxquels l'animal est en mesure d'échapper ;
- m) La combinaison ou l'accumulation des exemples ci-après peut aboutir à une classification « légère » :
 - i) Evaluation de la composition du corps au moyen de mesures non invasives, avec confinement minimal ;
 - ii) Electrocardiogramme au moyen de techniques non invasives, avec confinement minimal ou sans confinement d'animaux acclimatés ;
 - iii) Utilisation d'appareils externes de télémétrie qui sont censés n'entraîner aucun trouble chez des animaux socialement adaptés et qui n'ont aucune incidence sur leur activité normale et leur comportement normal ;
 - iv) Elevage d'animaux génétiquement modifiés censés ne pas avoir de phénotype négatif cliniquement détectable ;
 - v) Ajout de marqueurs inertes dans les aliments afin de suivre la digestion ;
 - vi) Jeûne forcé pendant moins de vingt-quatre heures chez le rat adulte ;
 - vii) Essais en plein champ.

2. Modérée :

- a) Application fréquente de substances d'essai produisant des effets cliniques modérés et prélèvements d'échantillons sanguins (> 10 % du volume sanguin) chez un animal conscient pendant quelques jours, sans reconstitution du volume sanguin ;
- b) Etudes de détermination des plages de concentrations présentant une toxicité aiguë, essais de toxicité chronique/de cancérogénicité, dont le point limite n'est pas la mort ;
- c) Chirurgie sous anesthésie générale et analgésie appropriée, associée à une douleur ou une souffrance postopératoire ou à un trouble de l'état général. Exemples : thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, chirurgie orthopédique avec stabilisation effective et gestion des plaies, transplantation d'organes avec gestion du rejet, implantation chirurgicale de cathéters ou de dispositifs biomédicaux (par exemple, émetteurs télémétriques, pompes miniatures, etc.) ;
- d) Modèles pour l'induction de tumeurs ou tumeurs spontanées susceptibles de causer une douleur ou une angoisse modérée ou d'avoir une incidence modérée sur le comportement normal ;

e) Irradiation ou chimiothérapie avec une dose sublétales ou une dose normalement létale mais avec reconstitution du système immunitaire. Les effets négatifs escomptés devraient être légers ou modérés et de courte durée (< 5 jours) ;

f) Elevage d'animaux génétiquement modifiés dans le but d'obtenir un phénotype ayant des effets modérés ;

g) Création d'animaux génétiquement modifiés par des procédures expérimentales chirurgicales ;

h) Utilisation de cages métaboliques entraînant une limitation modérée de la liberté de mouvement pendant une période prolongée (jusqu'à 5 jours) ;

i) Etudes impliquant un régime alimentaire modifié qui ne répond pas à tous les besoins nutritionnels de l'animal et est susceptible d'entraîner une anomalie clinique modérée pendant la période couverte par l'étude ;

j) Jeûne forcé pendant quarante-huit heures chez le rat adulte ;

k) Déclenchement de réactions de fuite ou d'évitement alors que l'animal n'est pas en mesure de s'échapper ou d'éviter le stimulus, susceptibles de causer une angoisse modérée.

3. Sévère :

a) Essais de toxicité dont le point limite est la mort ou susceptibles d'entraîner la mort et de causer des états pathologiques graves. Par exemple, essai de toxicité aiguë au moyen d'une dose unique (voir OCDE, lignes directrices pour les essais) ;

b) Essais de dispositifs dont la défaillance peut causer une douleur, une angoisse ou une souffrance intense chez l'animal (par exemple, dispositifs d'assistance cardiaque) ;

c) Essai d'activité d'un vaccin caractérisé par un trouble persistant de l'état général de l'animal, une maladie progressive mortelle, associés à une douleur, une angoisse ou une souffrance modérée de longue durée ;

d) Irradiation ou chimiothérapie avec une dose létale sans reconstitution du système immunitaire ou avec reconstitution et déclenchement d'une maladie induite par le rejet de la greffe ;

e) Modèles avec induction de tumeurs ou avec tumeurs spontanées susceptibles de provoquer une maladie progressive mortelle associée à une douleur, une angoisse ou une souffrance modérée de longue durée. Par exemple : tumeurs entraînant une cachexie, tumeurs osseuses invasives, tumeurs avec propagation métastatique et tumeurs avec ulcération ;

f) Interventions chirurgicales ou autres sous anesthésie générale, susceptibles de causer une douleur, une souffrance ou une angoisse postopératoire intense ou modérée et persistante et un trouble persistant de l'état général de l'animal. Fractures instables provoquées, thoracotomie sans analgésie appropriée ou traumatisme visant à entraîner une défaillance multiple d'organes ;

g) Transplantation d'organe dans le cadre de laquelle le rejet est susceptible de causer une angoisse intense ou un trouble grave de l'état général de l'animal (par exemple, xénotransplantation) ;

h) Elevage d'animaux atteints de troubles génétiques, susceptibles de présenter un trouble grave et persistant de l'état général, par exemple, maladie de Huntington, dystrophie musculaire, névrite chronique récurrente ;

i) Utilisation de cages métaboliques entraînant une limitation importante de la liberté de mouvement pendant une période prolongée ;

j) Chocs électriques auxquels l'animal ne peut échapper (par exemple, pour provoquer une impuissance acquise) ;

k) Isolement complet d'espèces sociables (par exemple, les chiens et les primates non humains) pendant des périodes prolongées ;

l) Stress d'immobilisation en vue de provoquer des ulcères gastriques ou une défaillance cardiaque chez le rat ;

m) Test de la nage forcée ou de l'exercice forcé dont le point limite est l'épuisement.