

BELGISCHE SENAAAT

ZITTING 2008-2009

24 MAART 2009

Wetsvoorstel betreffende de wetenschappelijke alternatieven voor dierproeven in het biomedisch onderzoek en tot oprichting van een Belgisch Centrum voor toxicogenomica

VERSLAG

NAMENS DE COMMISSIE VOOR
DE SOCIALE AANGELEGENHEDEN
UITGEBRACHT DOOR
DE HEER **CLAES**

I. INLEIDING

Voorliggend wetsvoorstel werd op 3 oktober 2007 ingediend door de heer Mahoux c.s.

SÉNAT DE BELGIQUE

SESSION DE 2008-2009

24 MARS 2009

Proposition de loi relative aux alternatives scientifiques à l'expérimentation animale dans le domaine de la recherche biomédicale et à la création d'un Centre belge de toxicogénomique

RAPPORT

FAIT AU NOM DE LA COMMISSION
DES AFFAIRES SOCIALES
PAR
M. **CLAES**

I. INTRODUCTION

La présente proposition de loi a été déposée par M. Mahoux et consorts le 3 octobre 2007.

Samenstelling van de commissie / Composition de la commission :

Voorzitter / Présidente : Nahima Lanjri.

Leden / Membres :

CD&V	Wouter Beke, Dirk Claes, Nahima Lanjri, Els Schelfhout.
MR	Jacques Brotchi, Richard Fournaux, Dominique Tilmans.
Open VLD	Jean-Jacques De Gucht, Patrik Vankrunkelsven.
Vlaams Belang	Jurgen Ceder, Nele Jansegers.
PS	Sfia Bouarfa, Christiane Vienne.
SP.A-Vl. Pro	Marleen Temmerman, Myriam Vanlerberghe.
CDH	Anne Delvaux.
Écolo	Isabelle Durant.

Plaatsvervangers / Suppléants :

Sabine de Bethune, Miet Smet, Elke Tindemans, Pol Van Den Driessche, Els Van Hoof.
Berni Collas, Christine Defraigne, Alain Destexhe, Philippe Monfils.
Margriet Hermans, Nele Lijnen, Paul Wille.
Yves Buysse, Hugo Covelliers, Karim Van Overmeire.
Joëlle Kapompolé, Philippe Mahoux, Olga Zrihen.
Bart Martens, Guy Swennen, Johan Vande Lanotte.
Marc Elsen, Jean-Paul Procureur.
Josy Dubié, Carine Russo.

Zie :

Stukken van de Senaat :

4-242 - BZ 2007 :

Nr. 1 : Wetsvoorstel van de heer Mahoux c.s.

4-242 - 2008/2009 :

Nr. 2 : Amendementen.

Voir :

Documents du Sénat :

4-242 - SE 2007 :

N° 1 : Proposition de loi de M. Mahoux et consorts.

4-242 - 2008/2009 :

N° 2 : Amendements.

Het werd door de commissie besproken tijdens haar vergaderingen van 30 april en 7 mei 2008, 14 januari, 3 en 17 maart 2009.

Op 3 maart 2009 heeft de commissie professor Joseph-Paul Beaufays gehoord over toxicogenomica en in het algemeen over de alternatieve dierproevenmethodes. Zijn uiteenzetting wordt in punt IIIB weergegeven.

II. INLEIDENDE UITEENZETTING VAN DE HEER MAHOUX

De heer Mahoux herinnert eraan dat hij in de vorige zittingsperiode een voorstel van resolutie heeft ingediend dat ertoe strekt voorrang te geven aan proeven op weefsels en cellen in plaats van dierproeven (stuk Senaat, nr. 3-1843/1, 2005-2006). De bedoeling was niet alleen geen dieren meer te gebruiken, maar ook betrouwbaardere methodes voor proeven te vinden. Dat voorstel van resolutie werd met een erg grote meerderheid goedgekeurd, na amendering om de testen uit de «REACH»-richtlijn te kunnen integreren.

Het wetsvoorstel heeft een dubbele doelstelling. Enerzijds wil het de kwaliteit van de controle van de toxiciteit van de gebruikte substanties verbeteren, door meer performante technieken te gebruiken die een kleinere foutenmarge hebben en dus meer zekerheid bieden. Anderzijds streeft het wetsvoorstel ernaar dierproeven overbodig te maken.

Het wetsvoorstel stelt in de eerste plaats de oprichting voor van een centrum voor toxicogenomica. Vervolgens wordt voorgesteld een wetenschappelijke studie te laten uitvoeren om de betrouwbaarheid na te gaan van het *Science based Toxicology programme* als een alternatief voor of een vervanging van dierproeven in het biomedisch onderzoek. Vooral de financiering van dit onderzoek is belangrijk om te komen tot betrouwbare en bruikbare gegevens.

De Koning is belast met het bepalen van de begrotingsmiddelen van het Centrum en de begroting waarop die middelen staan ingeschreven. Het Centrum stelt zijn huishoudelijk reglement op en legt het aan de ministers voor. Het stelt geregeld een verslag op voor het Parlement.

III. ALGEMENE BESPREKING

A. BESPREKING

De heer Mahoux verduidelijkt dat er binnenkort een internationaal colloquium zal worden georganiseerd over de mogelijke alternatieven voor dierproeven en het toepassen van toxicogenomica als alternatief. Dat

Elle a été examinée par la commission au cours de ses réunions des 30 avril et 7 mai 2008, 14 janvier, 3 et 17 mars 2009.

Le 3 mars 2009, la commission a entendu le professeur Joseph-Paul Beaufays, sur la toxicogénomique et, de manière générale, les méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Son exposé est repris au point IIIB.

II. EXPOSÉ INTRODUCTIF DE M. MAHOUX

M. Mahoux rappelle qu'il avait déjà déposé, sous la législature précédente, une proposition de résolution visant à privilégier une expérimentation sur tissus et cellules, plutôt que l'expérimentation animale (doc. Sénat, n° 3-1843/1, 2005-2006). Il s'agissait non seulement de ne plus se servir d'animaux mais aussi de trouver des méthodes d'expérimentation plus fiables. Cette proposition de résolution avait été adoptée à une très large majorité, après avoir été amendée pour intégrer les tests liés à la directive «Reach».

La proposition de loi poursuit un double objectif. D'une part, elle vise à améliorer la qualité du contrôle de la toxicité des substances utilisées en prévoyant des techniques plus performantes présentant une marge d'erreur moindre et assurant donc une plus grande sécurité. D'autre part, elle tend à rendre les expérimentations animales obsolètes.

La proposition de loi vise en premier lieu à créer un centre de toxicogénomique. Elle prévoit ensuite de réaliser une étude scientifique en vue de déterminer la fiabilité du Programme de toxicologie scientifique en tant que méthode «alternative» ou «substitutive» à l'expérimentation animale dans le domaine de la recherche biomédicale. C'est surtout le financement de cette étude qui est important en vue d'obtenir des données fiables et exploitables.

Le Roi est chargé de déterminer les moyens budgétaires du Centre, ainsi que le budget auquel ils doivent être inscrits. Le Centre établira son règlement d'ordre intérieur qu'il soumettra aux ministres. Il remettra régulièrement un rapport au Parlement.

III. DISCUSSION GÉNÉRALE

A. DISCUSSION

M. Mahoux précise qu'un colloque international sera bientôt organisé sur les perspectives d'alternatives à l'expérimentation animale et d'utilisation de la toxicogénomique comme alternative. Celui-ci pourra

zou een basis kunnen vormen voor de bespreking van het voorliggende wetsvoorstel.

De heer Vankrunkelsven wenst het standpunt te horen van de regering vooral omdat het voorstel de Koning vrij belangrijke bevoegdheidsopdrachten toekent.

Mevrouw Onkelinx, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, stelt vast dat het wetsvoorstel in de lijn ligt van de resolutie die tijdens de vorige zittingsperiode werd goedgekeurd (stuk Senaat, nr. 3-1843/1, 2005-2006), waarin de overheid wordt gevraagd bijzondere aandacht te schenken aan toxicogenomica. Het voorliggend wetsvoorstel gaat verder want er wordt aan de regering voorgesteld om een studiecentrum op te richten dat aan die discipline zou worden gewijd om alternatieve methoden voor dierproeven te ontwikkelen.

Zoals de vorige minister van Volksgezondheid, wil de huidige minister het aantal dieren dat in laboratoria wordt gebruikt, verminderen. Daarom is zij voorstander van het voorstel op enkele opmerkingen na.

Ten eerste stelt de minister voor om de opdrachten van het Centrum voor toxicogenomica uit te breiden en er een echt referentiecentrum van te maken voor het ontwikkelen van alternatieve methoden voor dierproeven.

Vervolgens zou de tekst kunnen worden aangevuld om niet alleen de opdrachten van het Centrum nader te omschrijven, maar ook zijn samenstelling.

Ten slotte merkt de minister op dat in de toelichting bij het wetsvoorstel staat dat dierproeven voor cosmetische producten in het Verenigd Koninkrijk verboden zijn sinds 1997, maar dat dit ook in België het geval is sinds 2005.

De heer Vankrunkelsven vraagt of er contact werd opgenomen met de universiteiten en of zij belangstelling hebben voor een samenwerking met het op te richten Centrum.

De minister antwoordt dat er nog geen rechtstreekse contacten zijn geweest in verband met de oprichting van het Centrum. Zij stipt daarentegen aan dat er elk jaar, in het kader van contractueel onderzoek, een oproep inzake projecten voor het ontwikkelen van alternatieve methoden wordt gelanceerd. Vorig jaar werd aansluitend op de resolutie, een specifieke oproep gelanceerd in verband met toxicogenomica. Er waren drie inschrijvingen van verschillende universiteiten. Dat toont in ieder geval aan dat er voor dit onderwerp een reële belangstelling is van de universiteiten.

De heer Elsen meent dat de doelstelling interessant is, maar dat de opdrachten en de uitvoerders van het project nader omschreven moeten worden. Men moet

constitueren een base pour les débats sur la présente proposition de loi.

M. Vankrunkelsven souhaite entendre le point de vue du gouvernement, d'autant que la proposition confère au Roi des habilitations assez importantes.

Mme Onkelinx, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, constate que la proposition de loi s'inscrit dans la même ligne que la résolution adoptée sous la précédente législature (doc. Sénat, n° 3-1843/1, 2005-2006), laquelle demandait au gouvernement d'accorder une attention particulière à la toxicogénomique. La présente proposition de loi va au-delà en proposant au gouvernement la mise sur pied d'un centre d'études qui serait consacré à cette discipline, dans le but précis de promouvoir les méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

Comme le ministre de la Santé publique de la précédente législature, la ministre actuelle souhaite diminuer le nombre d'animaux utilisés en laboratoire. C'est pourquoi elle accueille favorablement la proposition, sous réserve de quelques remarques.

Premièrement, la ministre suggère d'élargir les missions confiées au Centre de toxicogénomique pour en faire un véritable centre de référence pour le développement des méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

Ensuite, le texte pourrait être complété pour préciser non seulement les missions du Centre, mais aussi sa composition.

Enfin, la ministre fait remarquer que les tests sur animaux pour tester les produits cosmétiques, dont les développements de la proposition mentionnent qu'ils sont interdits au Royaume-Uni depuis 1997, le sont aussi en Belgique depuis 2005.

M. Vankrunkelsven demande si les universités ont été contactées et si elles sont intéressées par une collaboration avec le Centre que l'on entend créer.

La ministre répond qu'il n'y a pas encore eu de contacts directs au sujet de la création du Centre. Par contre, elle signale qu'un appel à projets est lancé chaque année, dans le cadre de la recherche contractuelle, pour le développement de méthodes alternatives. L'année dernière, dans la foulée de la résolution, un appel à projets spécifique consacré à la toxicogénomique a été lancé et a reçu trois réponses, émanant d'universités différentes. Cela démontre en tout cas un réel intérêt des universités pour la question.

M. Elsen estime que l'objectif est intéressant, mais qu'il convient de préciser les missions et les acteurs qui pourraient concourir à sa réalisation. La question

zich ook afvragen of een permanente structuur noodzakelijk is. Misschien is het nuttig het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg te raadplegen.

Mevrouw Durant steunt het voorstel, dat zij mede-ondertekend heeft. Zij wil aandringen op de tweede doelstelling. Het behoud van de biodiversiteit dwingt ons anders om te gaan met experimenten. Biodiversiteit is een essentieel onderdeel van het ecologisch systeem en het is daarom zeer belangrijk om op een respectvolle wijze om te gaan met dit systeem en het leven dat er deel van uitmaakt.

Het is ook belangrijk deze strijd op Europees niveau te voeren, want België alleen zal geen structurele wijziging in deze praktijken kunnen teweegbrengen. Europese normen zouden voor alle EU-landen gelden en zouden wel veel wijzigen. Zij hoopt dat België in deze materie een pioniersrol kan vervullen. Een ernstige studie kan veel bijdragen tot de realisatie van de doelstellingen op Europees niveau.

Ook de heer De Gucht streeft naar een vermindering en op termijn een afschaffing van de dierproeven. Toch heeft hij enkele bedenkingen. Hij benadrukt het belang van een bevraging van de diverse onderzoeksgroepen aan de verschillende Belgische universiteiten. Daarnaast lijkt het hem essentieel om in een problematiek zoals deze een internationale visie te ontwikkelen. Hij vraagt zich ook af of het wetenschappelijk onderzoek geen regionale materie is. Waarom wordt dit hier onder federale vlag geplaatst? Zou het bovendien niet interessanter zijn een samenwerking tussen Belgische en buitenlandse universiteiten te ondersteunen in plaats van een apart centrum op te starten, waarvan de meerwaarde niet onmiddellijk duidelijk is?

De heer Brotchi vindt het voorliggend wetsvoorstel een uitstekend initiatief. Er moeten zoveel mogelijk alternatieven voor dierproeven gebruikt worden. Jammer genoeg is een alternatief niet steeds voorhanden, maar dat mag niet beletten dat alle alternatieve methoden ondersteund moeten worden. Een pioniersrol is zeker aangewezen, maar indien men iets wil bereiken is overleg op internationaal en Europees niveau noodzakelijk, bijvoorbeeld door samen te werken met het *European Center for the Validation of Alternative Methods* (EVCAM).

Mevrouw Durant denkt ook aan proeven over biomimetisme, waaruit toepassingen kunnen worden afgeleid die nuttig zijn in de technologie maar eveneens veel leren over het menselijk lichaam. Misschien gaat dit echter wel te ver voor de betrachtingen van het voorliggende wetsvoorstel.

est aussi de savoir s'il est nécessaire de créer une structure permanente. Il serait peut-être utile de consulter le Centre fédéral d'expertise des soins de santé.

Mme Durant soutient la proposition, qu'elle a d'ailleurs cosignée. Elle souhaite insister sur le deuxième objectif. La préservation de la biodiversité nous oblige à utiliser d'autres méthodes d'expérimentation. La biodiversité est un élément essentiel de l'écosystème et il est donc essentiel d'être respectueux de celui-ci et des êtres vivants qui le composent.

Il importe également de porter cette lutte au niveau européen, la Belgique seule n'étant pas en mesure d'entraîner un changement structurel dans les pratiques existantes. Des normes européennes seraient applicables à tous les pays de l'UE et apporteraient un profond changement. Elle espère que la Belgique pourra jouer un rôle de pionnier dans ce domaine. Une étude sérieuse peut contribuer grandement à la réalisation des objectifs au niveau européen.

M. De Gucht souhaite également réduire et, à terme, abandonner les expérimentations animales. Il émet cependant quelques réserves. Il souligne l'importance de demander l'avis des diverses unités de recherche attachées aux différentes universités belges. En outre, il lui semble essentiel, dans une problématique comme celle-ci, de développer une vision internationale. Il se demande aussi si la recherche scientifique n'est pas une compétence régionale. Pourquoi traiter cette matière au niveau fédéral? Par ailleurs, ne serait-il pas plus intéressant de soutenir la coopération entre les universités belges et étrangères au lieu de créer un centre distinct dont la valeur ajoutée n'est pas directement évidente?

M. Brotchi estime que la proposition de loi à l'examen est une excellente initiative. Il convient de recourir le plus souvent possible aux alternatives à l'expérimentation animale. Il n'existe malheureusement pas toujours de solution de remplacement, ce qui n'empêche pas que toutes les méthodes alternatives doivent être soutenues. Faire office de pionnier est certainement une bonne chose, mais si l'on veut aboutir à un résultat, il est nécessaire de mener une concertation aux niveaux international et européen, par exemple en collaborant avec le Centre européen pour la validation de méthodes alternatives (CEVMA).

Mme Durant songe également aux expérimentations en matière de biomimétisme qui peuvent donner lieu à des applications utiles pour la technologie et permettant d'acquérir de nombreuses connaissances sur le corps humain. Cependant, la technique en question dépasse peut-être le cadre de la proposition de loi à l'examen.

De heer Claes steunt het voorstel van de heer Mahoux. Hij stelt eveneens voor hoorzittingen te voeren met experten uit de sector en de missie en doelstellingen van het Belgisch centrum zo precies mogelijk te definiëren.

De heer Mahoux bedankt de leden voor hun pertinente opmerkingen. Hij verduidelijkt dat de tekst van het wetsvoorstel redelijk bondig is om toe te staan de doelstellingen duidelijk te bepalen in de uitvoeringsbepalingen, rekening houdend met alle opmerkingen die in het parlement werden gemaakt. In verband met de wetenschappelijke samenwerking is het niet de eerste keer dat het federale niveau het initiatief neemt om samen te werken met de gemeenschappen en de gewesten. Het wetsvoorstel voorziet ook in het opstellen van een jaarlijks wetenschappelijk activiteitenverslag. Dit zorgt voor een controlemiddel door de wetgever, die het centrum heeft opgericht.

Inzake de opmerkingen over de doelstellingen is het uitdrukkelijk niet de bedoeling van de heer Mahoux een volgorde van belangrijkheid van de doelstellingen in het leven te roepen. Hij is zeer begaan met de betrouwbaarheid van de testen en met het perspectief op alternatieve methodes. Indien alternatieve methodes beschikbaar worden die een even grote betrouwbaarheid bieden als dierproeven, is het evident dat deze laatste kunnen worden afgeschaft.

Mevrouw Van Ermen sluit zich aan bij de opmerkingen van de heer De Gucht. Het is hoognodig om voor de xenobiotica, de pseudo-oestrogenen die in grote hoeveelheden aanwezig zijn in schoonmaakproducten, testen te ontwikkelen op menselijk weefsel. Zij stelt echter wel pragmatische problemen vast voor de uitvoering van het wetsvoorstel. Op welk federaal niveau zal het centrum ondergebracht worden? Zal het deel uitmaken van het Kankercentrum? Bovendien beschikken de universiteiten van Leuven en Gent reeds over zeer uitgebouwde centra, waardoor zij twijfelt over het nut van een nieuw centrum.

De heer Claes merkt op dat de dienst Juridische Zaken, Wetsevaluatie en documentaire Analyse, geweest heeft op de erg belangrijke bevoegdheidsopdrachten aan de Koning voor: het statuut van het Centrum, de samenstelling, het aantal leden, de duur van het mandaat en de toekenning van de middelen. De wetgever heeft nagenoeg geen controle meer op de concrete manier waarop de Koning deze wet zal uitvoeren.

De senator vindt het bovendien logisch dat het Centrum een jaarlijks activiteitenverslag met zijn ontdekkingen opstelt om te kunnen controleren wat het daadwerkelijk verwezenlijkt.

De heer Claes vraagt ook of er al in echte werkmiddelen voor het Centrum wordt voorzien.

M. Claes soutient la proposition de M. Mahoux. Il propose aussi d'organiser des auditions d'experts issus du secteur et de définir avec la plus grande précision la mission et les objectifs du centre belge.

M. Mahoux remercie les membres pour leurs remarques pertinentes. Si le texte de la proposition de loi est assez concis, c'est pour que les objectifs puissent être détaillés dans les modalités d'application en tenant compte de l'ensemble des remarques formulées au Parlement. En ce qui concerne la coopération scientifique, ce n'est pas la première fois que le niveau fédéral prend l'initiative de collaborer avec les communautés et les régions. La proposition de loi prévoit aussi l'établissement d'un rapport scientifique d'activités annuel, lequel permet au législateur, qui a créé le centre, d'exercer un contrôle.

Pour ce qui est des remarques concernant les objectifs, M. Mahoux n'a absolument pas l'intention d'instaurer un ordre d'importance parmi ceux-ci. Il est très sensible à la fiabilité des tests et à la perspective de méthodes alternatives. Si l'on découvre des méthodes alternatives présentant un niveau de fiabilité aussi élevé que les expérimentations animales, il est évident qu'on pourra mettre fin à ces dernières.

Mme Van Ermen partage les réserves de M. De Gucht. Il est tout à fait essentiel d'effectuer des tests sur des tissus humains pour les xénobiotiques, c'est-à-dire les pseudo-oestrogènes présents en grande quantité dans les produits de nettoyage. Elle constate cependant que l'application de la proposition de loi présente des problèmes pragmatiques. À quel niveau fédéral le centre sera-t-il intégré? Fera-t-il partie du centre du cancer? Par ailleurs, le fait que les universités de Louvain et de Gand disposent déjà de centres très développés pousse l'intervenante à s'interroger sur l'utilité d'un nouveau centre.

M. Claes remarque que le service des Affaires juridiques, d'Évaluation de la législation et d'Analyse documentaire a épinglé des délégations au Roi trop importantes: pour le statut du Centre, sa composition, le nombre de ses membres, la durée de mandat, mais aussi l'affectation des moyens. Le législateur n'a quasiment plus de contrôle sur la manière concrète dont le Roi exécutera cette loi.

Le sénateur trouve en outre logique de demander au Centre un rapport annuel sur ses activités et ses découvertes de manière à pouvoir contrôler ce qu'il réalise effectivement.

M. Claes demande aussi si des moyens effectifs sont déjà prévus pour le fonctionnement du Centre.

Alvorens een meer gedetailleerde advies te geven over de huidige tekst, wil mevrouw Onkelinx, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, hulde brengen aan de heer Roland Gillet, die onlangs overleden is en die deze regelgeving van zeer nabij volgde.

De tekst zelf heeft twee duidelijk doelstellingen: enerzijds het oprichten van een centrum en anderzijds het uitvoeren van een wetenschappelijke studie. Toen de tekst eind 2007 werd neergelegd, werd door de minister reeds een oproep tot medewerking aan een project aangekondigd, in het kader van het contractueel onderzoek van de FOD Volksgezondheid, die tot doel had het ontwikkelen van onderzoek naar alternatieven voor dierproeven in tests op toxiciteit, met de nadruk op toxicogenomica. Het budget van dit project bedraagt 400 000 euro. Het project wordt uitgevoerd door het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). Het project spitst zich toe op het onderzoek van de profielen van toxiciteit van verschillende klassen van chemische substanties op basis van hun moleculaire formule. De doelstelling is het voorstellen van een strategie van *in vitro* testen voor een screeningsmethode die zou kunnen worden gehanteerd. Uiteraard is het de bedoeling alternatieve methoden te kunnen gebruiken in de plaats van dierproeven.

Wat betreft de oprichting van een Belgisch centrum voor toxicogenomica, meent de minister dat het in dit stadium van de bespreking interessant zou zijn het debat te verruimen. De doelstelling die *in fine* moet worden bereikt is het verminderen van het aantal dierproeven. Het oprichten van een Belgisch centrum voor het onderzoek naar alternatieve methodes zou overwogen kunnen worden, dat dan tevens een geprivilegieerde partner zou kunnen worden van het EVCAM, dat als belangrijkste missie heeft alternatieve methodes te valideren, en niet zozeer ze te onderzoeken. Dergelijk centrum zou daarom een goede aanvulling zijn voor wat er bestaat op internationaal niveau.

Het organiseren van hoorzittingen zou zeker een pluspunt zijn, en de minister denkt dan in het bijzonder aan de voorzitter van het Belgisch platform voor alternatieve methodes bij dierproeven (BPAM), die momenteel de enige structuur in België is die zich hiermee bezighoudt. Dit platform is de wetenschappelijke afdeling van de Stichting Prins Laurent en is een niet-officiële organisatie. De huidige directeur is professor Joseph-Paul Beaufays. Ook de wetenschappers die momenteel werken aan de studie over toxicogenomica, zouden een nuttige inbreng kunnen leveren.

Wat de middelen betreft die voor het Centrum worden uitgetrokken, antwoordt de minister dat aangezien het voorstel nog in de Kamer moet worden behandeld en het binnen een termijn van 12 maanden na de afkondiging ervan in werking treedt, men denkt

Avant de donner un avis plus détaillé sur le texte actuel, Mme Onkelinx, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, tient à rendre hommage à M. Roland Gillet qui nous a quittés récemment et qui suivait cette réglementation de très près.

Le texte a deux objectifs clairs: la création d'un centre, d'une part, et la réalisation d'une étude scientifique, d'autre part. À l'occasion du dépôt du texte à la fin 2007, la ministre avait déjà annoncé qu'elle lancerait un appel à collaborer à un projet dans le cadre de la recherche contractuelle du SPF Santé publique, dont le but était de développer la recherche d'alternatives à l'expérimentation animale dans le domaine des tests de toxicité, avec l'accent sur la toxicogénomique. Le budget de ce projet est de 400 000 euros. Il est réalisé par le *Vlaams Instituut voor Biotechnologie* (VIB) et se concentre sur la recherche de profils de toxicité de différentes catégories de substances chimiques sur la base de leur formule moléculaire. Il entend proposer une stratégie de tests *in vitro* pour une méthode de dépistage qui pourrait être utilisée. Le but est évidemment de pouvoir utiliser des méthodes alternatives en remplacement de l'expérimentation animale.

En ce qui concerne la création d'un centre belge de toxicogénomique, la ministre estime qu'il serait intéressant d'élargir le débat à ce stade de la discussion. L'objectif final à atteindre est la réduction du nombre d'expérimentations animales. L'on pourrait envisager de mettre en place un centre belge de recherche de méthodes alternatives qui pourrait également être un partenaire privilégié du CEVMA dont la mission première est de valider des méthodes alternatives plutôt que de les examiner. Pareil centre pourrait donc compléter adéquatement ce qui existe au niveau international.

L'organisation d'auditions serait certainement bénéfique, et à cet égard la ministre pense en particulier au président de la Plate-forme belge des méthodes alternatives à l'expérimentation animale (BPAM) qui est actuellement la seule structure en Belgique qui s'occupe de cette matière. Cette plate-forme constitue le département scientifique de la Fondation Prince Laurent et n'est pas une organisation officielle. Le professeur Joseph-Paul Beaufays en est son directeur actuel. Les scientifiques qui étudient la toxicogénomique à l'heure actuelle pourraient également apporter une contribution utile.

En ce qui concerne les moyens affectés au Centre, la ministre répond que la proposition devant encore être examinée à la Chambre et son entrée en vigueur prévue dans les 12 mois de sa promulgation, on peut penser que ce sera en 2010. Les moyens budgétaires

aan 2010. De begrotingsmiddelen zullen bijgevolg worden besproken in het kader van de begroting 2010.

De heer Mahoux sluit zich aan bij de hulde aan de heer Gillet, die zeer belangrijk voorbereidend werk op dit terrein heeft verricht.

Mevrouw Durant verheugt zich over het feit dat hoorzittingen zullen worden georganiseerd. Indien de tekst gestemd wordt zoals hij nu voorligt wordt er vertrouwen geschonken aan de Koning voor de invulling van de uitvoeringsbepalingen. Zelfs indien er hieraan niets wordt gewijzigd, zal het belangrijk zijn een verslag te kunnen voorleggen waarin uitgebreid wordt ingegaan op de redenen voor deze keuze.

Zij stelt voor het op te richten centrum de naam te geven van de heer Roland Gillet.

B. HOORZITTING

a. Uiteenzetting van de heer Beaufays, docent aan het *Département de Sciences, Philosophies et Sociétés, FUNDP*

In België worden er ongeveer 800 000 laboratoriumdieren gebruikt, waarvan ongeveer 90 % knaagdieren zijn. De evolutie van de statistieken toont aan dat het aantal laboratoriumdieren de afgelopen vijf jaar regelmatig is gestegen, zelfs los van de REACH-richtlijn, dit wil zeggen het beleid van de Europese Unie op chemisch vlak dat waarschijnlijk een enorme impact zal hebben. Om de giftigheid van 30 000 stoffen te evalueren, wordt gesproken over 2 tot 13 miljoen laboratoriumdieren die in Europa gebruikt zullen worden. Binnen vijf jaar zouden er 900 000 laboratoriumdieren zijn en binnen minder dan tien jaar zou hun aantal de symbolische grens van 1 miljoen overschrijden, nog steeds zonder rekening te houden met de REACH-richtlijn.

Men kan dan ook niet anders dan er zich over te verheugen dat de overheid voorstelt om alternatieve methoden uit te werken en te stimuleren. Volgens de Europese Unie is een alternatieve methode niet alleen een *in vitro* methode. Ze is gebaseerd op de regel van de drie R'en die in 1959 werd voorgesteld door Russell en Burch: «*replace, reduce and refine*». In het Nederlands spreekt men van de regel van de drie V's: vervanging door alternatieve methodes, vermindering van het aantal proefdieren en verfijning van dierproeven. Deze regel is verre van perfect, maar er is wel een consensus over.

Er bestaan heel wat groepen van alternatieve methoden. Spreker noemt bij wijze van voorbeeld moleculaire modellering, proeven op lagere soorten of gewervelde dieren in een embryonaal stadium (vol-

seront donc examinés dans le cadre des discussions du budget 2010.

M. Mahoux se joint à l'hommage rendu à M. Gillet qui a effectué un travail préparatoire très important dans ce domaine.

Mme Durant se réjouit d'apprendre que des auditions seront organisées. Si le texte est voté sous sa forme actuelle, confiance est faite au Roi pour la définition des modalités d'exécution. Même si les choses restent telles quelles, il importera de pouvoir présenter un rapport expliquant en détail les raisons de ce choix.

Elle propose que le centre à créer soit nommé d'après Roland Gillet.

B. AUDITION

a. Exposé de M. Beaufays, chargé de cours au *Département de Sciences, Philosophies et Sociétés, FUNDP*

En Belgique, environ 800 000 animaux de laboratoire sont utilisés, dont à peu près 90 % sont des rongeurs. L'évolution des statistiques montre que le nombre des animaux de laboratoire a augmenté régulièrement ces cinq dernières années, ceci indépendamment même de la directive REACH, c'est-à-dire la politique de l'Union européenne dans le domaine chimique qui va probablement avoir un impact énorme. En effet, pour évaluer la toxicité de 30 000 substances, on cite les chiffres de 2 à 13 millions d'animaux de laboratoire qui vont être utilisés en Europe. Dans cinq ans, le nombre d'animaux de laboratoire devrait s'élever à 900 000 et passer la barre symbolique d'1 million dans moins de dix ans, toujours sans prendre en compte l'incidence de la directive REACH.

On ne peut dès lors que se réjouir que les autorités publiques proposent de mettre en œuvre et stimulent des méthodes alternatives. Selon l'Union européenne, une méthode alternative n'est pas rien qu'une méthode *in vitro*. Elle est basée sur la règle des trois R proposés par Russell et Burch en 1959: «*replace, reduce and refine*». En néerlandais, on parle de la règle des trois V: *vervanging door alternatieve methodes, vermindering van het aantal proefdieren en verfijning van de testen op de dieren*. Cette règle est loin d'être parfaite mais elle fait l'objet d'un consensus.

Il existe de nombreuses familles de méthodes alternatives. L'orateur cite pour exemples les modélisations moléculaires, les tests sur des organismes inférieurs ou des vertébrés au stade embryonnaire

gens de wetgever gaat het in dit geval niet om dierproeven), of proteomica en genomica, de meest veelbelovende technologieën die er vandaag bestaan. Centraal in het toxicologische debat van vandaag staat de vraag of men met dieren of met alternatieven gaat werken om de giftigheid te evalueren.

Zeer vereenvoudigd gesteld, kan men zeggen dat er drie manieren bestaan om moleculen te testen. De eerste hypothese is dat men werkt met levende wezens, dit wil zeggen volledige organismen met de complexiteit van een levend wezen. De tweede benadering is werken met eenvoudige systemen: culturen van cellen, proteïnen, enzymen of DNA-fragmenten. Toxicogenomica past in die context. Bij de derde benadering bestudeert men de fysisch-chemische eigenschappen van de moleculen theoretisch en slaagt men er zelfs in verbanden te leggen tussen de structuur en de activiteit (QSAR).

Het is belangrijk dat er in dit debat een toxisch proces wordt gesitueerd. In het algemeen is het zeer gemakkelijk om de oorspronkelijke gebeurtenis die aan de basis ligt van een toxicologisch probleem, in kaart te brengen, net zoals men een finaal proces in kaart kan brengen. Men weet echter bijna niets over de tussenliggende stadia. Dit is net één van de voordelen van de alternatieve methoden. Zij maken het mogelijk de mechanismen in kaart te brengen die aan de basis van giftigheid liggen. Het diermodel is nog steeds van belang, want het geeft de complexiteit van een levend wezen weer.

Toxicogenomica is een zeer veelbelovende methode. De genen veranderen van kleur en de intensiteit van deze kleur staat in verhouding tot het aantal genen die overexpressie of onderexpressie vertonen. Het is een relatief eenvoudige benadering om gebeurtenissen van giftigheid aan het licht te brengen, zonder daarom exact te kunnen interpreteren waar een over- of onderexpressie van een gen of een groep van genen voor staat.

Waarschijnlijk zullen er zich in de toekomst drie groepen van alternatieve methoden ontwikkelen: de celculturen; de technologieën op -omica, zoals proteomica en genomica en de toepassingen ervan, waarbij men belangstelling heeft voor alle proteïnen van een levend wezen of alle genen van dat wezen; de relaties structuur-activiteit, die momenteel de voorkeur van de Europese Unie wegdragen. Bij deze laatste methode vergelijkt men families van chemische moleculen, teneinde gemeenschappelijke skeletten in kaart te brengen die drager zijn van een biologische, toxische of farmacologische activiteit, al naargelang ze gunstig is of niet.

Hoe kan men de opkomst en het belang van toxicogenomica verantwoorden? Spreker noemt twee van de 17 redenen die werden genoteerd ten gunste van de ontwikkeling van alternatieve methoden.

(d'après le législateur, il ne s'agit pas dans ce cas de tests sur animaux), ou encore la protéomique et la génomique, technologies les plus prometteuses. Au cœur du débat toxicologique aujourd'hui, se trouve la question de savoir si l'on va travailler sur des animaux ou des alternatives pour évaluer la toxicité.

De manière très simplifiée, on peut dire qu'il existe trois façons de tester des molécules. La première hypothèse consiste à travailler sur des êtres vivants, soit des organismes entiers qui intègrent la complexité du vivant. La deuxième approche consiste à travailler sur des systèmes simples: des cultures de cellules, des protéines, enzymes ou fragments d'ADN. La toxicogénomique peut être placée dans ce contexte. Selon une troisième approche, on étudie de manière théorique les propriétés physico-chimiques des molécules et on parvient même à établir des relations entre la structure et l'activité (QSAR).

Dans ce débat, il est important de situer un processus toxique. En général, il est très facile d'identifier l'événement initial à l'origine d'un problème de toxicologie, de la même façon qu'on peut identifier un processus final. Mais on ne connaît pratiquement rien sur les étapes intermédiaires. C'est précisément l'un des intérêts des méthodes alternatives. Elles permettent d'identifier les mécanismes premiers à l'origine d'une toxicité. Le modèle animal conserve un intérêt car il représente la complexité du vivant.

La toxicogénomique se présente comme une méthode très prometteuse. Les gènes changent de couleur et l'intensité de cette couleur est proportionnelle au nombre de gènes sur-exprimés ou sous-exprimés. C'est une approche relativement simple pour mettre en évidence des événements de toxicité, sans pour autant pouvoir interpréter exactement à quoi correspond une sur- ou une sous-expression d'un gène ou d'un groupe de gènes.

Il est probable que trois familles de méthodes alternatives vont se développer à l'avenir: les cultures cellulaires; les technologies en -omique, telles que la protéomique et la génomique et ses applications, dans lesquelles on s'intéresse à l'ensemble des protéines d'un être vivant ou à l'ensemble de ses gènes; les relations structure-activité, qui ont actuellement la faveur de l'Union européenne. Cette dernière méthode consiste à comparer des familles de molécules chimiques, afin d'identifier des squelettes communs, porteurs d'une activité biologique, toxique ou pharmacologique selon qu'elle est bénéfique ou non.

Comment justifier l'émergence et l'intérêt de la toxicogénomique? L'orateur cite deux raisons parmi 17 qui ont été identifiées en faveur du développement des méthodes alternatives.

Ten eerste zijn we getuige van een enorme evolutie van de methodologie van het biomedische onderzoek. De belangrijke taken van de onderzoeker bestaan erin de levende wezens te classificeren, te observeren en sinds anderhalve eeuw proeven te doen volgens de methodologie van Claude Bernard. Hoewel proefneming haar waarde vandaag behoudt, is het niet de enige interessante methodologie: men kan reeds een model maken van het gedrag van een levend wezen, en zelfs verder gaan door simulaties te maken. Men kan levende wezens vatten zonder ze zelfs te moeten aanraken.

Een tweede evolutie heeft te maken met de ondersteuning van het medisch onderzoek. Men kan *ex vivo* werken door de organen een tijdje in leven te houden; *in vitro*, dit wil zeggen in het laboratorium en *in numero, in silico*, wat betekent dat men aan de hand van wiskundige vergelijkingen een model kan maken van de biologische reacties, de toxische processen. De term «*silico*» verwijst naar de chips van de computers, want men kan het levende wezen bestuderen achter een computerscherm zonder proeven te doen: dit is cybergeneeskunde, bio-informatica, toxicogenomica.

Vandaag ontstaat er een reeks nieuwe veelbelovende technologieën op grond van nieuwe denkpatronen, meer bepaald over de status van het dier. Enkele jaren geleden baseerde men zich op de eenvoudige tweedeling tussen de mens, die wordt gekenmerkt door zijn waardigheid, en het dier, dat wordt gekenmerkt door zijn marktwaarde. Dit stemt hoegenaamd niet meer overeen met de perceptie van de meeste burgers, noch met de vooruitgang van het onderzoek op het gebied van ethologie en neurowetenschappen. Er tekent zich een nieuwe status van het dier af, namelijk dat het op zijn minst gevoelig is, en er is een denkoefening aan de gang over de plaats van de mens ten opzichte van de andere levende wezens en de bijdrage van het dier aan het biomedische onderzoek, wetende dat men het in een toenemend aantal gevallen zonder laboratoriumdieren kan stellen.

Spreker wijst er evenwel op dat toxicogenomica geen wondermiddel is. Ze zal niet alle dierproeven vervangen. Niettemin kan men zich enkel verheugen over het voorstel van resolutie, dat de richting uitgaat van deze veelbelovende methodologie, die geavanceerde technologie koppelt aan ethische bezorgdheid.

b. Gedachtewisseling

De heer Mahoux onthoudt van de uiteenzetting dat dierproeven misschien altijd noodzakelijk zullen blijven, maar dat elke methode waardoor ze kunnen worden voorkomen maximaal moet worden ontwikkeld. Enerzijds kunnen bepaalde methoden sluitender

D'abord, nous assistons à une formidable évolution de la méthodologie de la recherche biomédicale. Les grandes tâches du chercheur consistent à classer les êtres vivants, les observer et, depuis un siècle et demi, procéder à l'expérimentation selon la méthodologie de Claude Bernard. Mais si l'expérimentation garde sa valeur aujourd'hui, ce n'est pas la seule méthodologie intéressante: on peut déjà modéliser le comportement d'un organisme vivant et même aller plus loin en faisant de la simulation. On peut comprendre les êtres vivants sans même devoir les toucher.

Une deuxième évolution a trait au support de la recherche médicale. On peut travailler *ex vivo* en maintenant en survie des organes un certain temps; *in vitro*, c'est-à-dire en laboratoire et *in numero, in silico*, ce qui signifie qu'on peut modéliser à l'aide d'équations mathématiques des réactions biologiques, des processus toxiques. Le terme «*silico*» fait référence aux puces des ordinateurs car on peut étudier le vivant derrière un écran d'ordinateur sans devoir expérimenter: c'est la cyber-médecine, la bio-informatique, la toxicogénomique.

Aujourd'hui émergent toute une série de nouvelles technologies prometteuses sur fond de nouveaux modèles de pensée, notamment concernant le statut de l'animal. Il y a quelques années, on se basait sur cette dichotomie simple entre l'être humain, caractérisé par sa dignité, et la chose, caractérisée par sa valeur marchande. Cela ne correspond plus du tout à la perception qu'en ont la majorité des citoyens, ni aux progrès de la recherche dans le domaine de l'éthologie et des neurosciences. Un nouveau statut de l'animal se fait jour, celui d'être sensible à tout le moins, et plus fondamentalement se développe une réflexion sur la place de l'être humain par rapport aux êtres vivants et l'apport de l'animal à la recherche biomédicale, sachant qu'on peut se passer d'animaux de laboratoire dans un nombre croissant de cas.

L'orateur précise toutefois que la toxicogénomique n'est pas la panacée. Elle ne remplacera pas toute expérimentation animale. Néanmoins, on ne peut que se réjouir de la proposition de résolution qui va dans le sens de cette méthodologie prometteuse, qui allie la haute technologie avec le souci de l'éthique.

b. Échange de vues

M. Mahoux retient de l'exposé que l'expérimentation animale restera peut-être toujours nécessaire, mais qu'il faut développer au maximum toute méthode permettant de l'éviter. D'une part, certaines méthodes seraient plus probantes en termes de détermination de

zijn inzake het bepalen van niet-giftigheid; anderzijds kan men hiermee het lijden van dieren voorkomen, ook al is het niet mogelijk dat lijden anders te kwantificeren dan door middel van reactieparameters.

Is de genomica een *in vitro*- of *in vivo*-methode? En is cellenkweek altijd *in vivo*?

Professor Beaufays antwoordt dat genomica veeleer een *in vitro*- of *in silico*-methode is, aangezien het niet langer nodig is een dier aan te raken of er proeven mee te doen. Dat is een ethisch pluspunt. Cellenkweek is ook *in vitro* mogelijk, want men kan de cellen buiten het organisme in leven houden.

De heer Mahoux is het ermee eens dat cellenkweek buiten levende wezens gebeurt, maar het gaat niet-temin om levend weefsel.

Professor Beaufays wijst erop dat het om levend menselijk of dierlijk weefsel gaat, dat bijvoorbeeld op een PVC-drager of in een vloeibare kweekbodem werd gevormd. Hij voegt eraan toe dat er zelfs onsterfelijke cellen bestaan. Een mooi alternatief is de productie van monoclonale antilichamen. Tegenover cellen die antilichamen produceren, reproduceren andere cellen, die kankerverwekkend zijn, zich oneindig. De samensmelting ervan levert hybridomen op, die zich oneindig reproduceren, een zeer lange levensduur hebben, en antilichamen afscheiden. Ofwel injecteert men ze in de buik van de muis, ofwel laat men ze zich reproduceren op PVC-dragers.

De heer Mahoux ziet een belangrijk probleem in de mogelijkheid te bepalen welk belang men moet blijven hechten aan systemische, globale reacties. De aanhangers van de genomica en van de cellenkweek stellen nogal radicaal dat de systemische, holistische problematiek niet meer zo belangrijk is. Door middel van de cellulaire dimensie kan men de grootste gevoeligheid detecteren, met eventueel risico op vals positieve resultaten. In toxiciteitstests hebben vals positieve resultaten tot gevolg dat een substantie geëlimineerd wordt, terwijl de reactie in werkelijkheid, *in vivo* in de strikte betekenis, niet positief zou zijn. Welk belang moet men volgens spreker nog hechten aan proeven op levende organismen in het algemeen?

Professor Beaufays verklaart dat men zich daar in het klassieke debat van «complexiteit versus reductionisme» bevindt. Alternatieve methoden zoals genomica en proteomica hebben een buitengewoon kenmerk. Vroeger had men belangstelling voor een proteïne als entiteit op zich. In de proteomica heeft men belangstelling voor de eigenschappen van alle eiwitten samen. Die eiwitten samen hebben nieuwe eigenschappen, zoals het bos meer is dan de som van de bomen waaruit het bestaat. Zodra men het geheel van de proteïnen en hun interactie of het geheel van de

la non-toxicité; d'autre part, cela permet d'éviter la souffrance animale, même s'il n'est pas possible de quantifier celle-ci autrement qu'à travers des paramètres de réaction.

La génomique est-elle une méthode *in vitro* ou *in vivo*? Et les cultures cellulaires sont-elles toujours de *in vivo*?

Le professeur Beaufays répond que la génomique est plutôt une méthode *in vitro* ou *in silico* puisqu'il n'est plus nécessaire de toucher et manipuler un animal. C'est un plus sur le plan éthique. Les cultures cellulaires peuvent aussi fonctionner *in vitro* car on peut maintenir les cellules en survie à l'extérieur de l'organisme.

M. Mahoux admet que la culture de cellules se fait en dehors d'êtres vivants, mais il s'agit quand même de tissus vivants.

Le professeur Beaufays précise qu'il s'agit de tissus humains ou animaux vivants, reconstitués, par exemple sur support en PVC ou en milieu liquide. Il ajoute qu'il existe même des cellules immortalisées. Un bel exemple d'alternatives concerne la production d'anticorps monoclonaux. Face à des cellules productrices d'anticorps, d'autres cellules, qui sont cancéreuses, se reproduisent à l'infini. Leur fusion donne des hybridomes, qui vont se reproduire à l'infini, avec une durée de vie très grande, et vont sécréter des anticorps. Soit on les injecte dans le ventre de la souris, soit on les fait se reproduire sur des supports en PVC.

M. Mahoux estime qu'une question importante consiste à pouvoir déterminer l'importance qu'on peut continuer à accorder aux réactions systémiques, globales. Les partisans de la génomique et de la culture cellulaire affirment de manière un peu radicale que la problématique systémique, holistique, n'a plus beaucoup d'importance. C'est à la dimension cellulaire qu'on peut détecter la sensibilité la plus importante, avec éventuellement des risques de faux positifs. Or, dans les tests de toxicité, les faux positifs ont pour conséquence l'élimination d'une substance, alors qu'en réalité, *in vivo* au sens strict, la réaction ne serait pas positive. Quelle importance l'orateur trouve-t-il qu'il faut encore accorder à l'expérimentation sur l'organisme vivant dans son ensemble?

Le professeur Beaufays déclare qu'on se situe là dans le débat classique «complexité versus réductionisme». Les méthodes alternatives telles que la génomique et la protéomique présentent une caractéristique extraordinaire. Autrefois, on s'intéressait à une protéine comme entité en tant que telle. Dans la protéomique, on s'intéresse aux propriétés de l'ensemble des protéines. Ces protéines entre elles ont des propriétés nouvelles, tout comme la forêt est davantage que la somme des arbres qui la composent. À partir du moment où l'on considère comme un

genen en hun regulerend netwerk als een nieuw onderwerp beschouwt, kan men er de alternatieve methoden niet meer — zoals vroeger — van beschuldigen dat ze reductionistische methoden zijn.

Spreker zegt ervan overtuigd te zijn dat het onderzoek twee richtingen zal inslaan. Men zal gebruik maken van dieren die steeds meer geïnstrumentaliseerd zijn, genetisch gemanipuleerd, die in een steriele omgeving leven, enz. Tegelijk zullen nieuwe technologieën zoals cytomica, interactomica, metabonomica, proteomica, genomica, enorm helpen om het leven te begrijpen en daarbij een kijk op het geheel behouden.

De heer Mahoux wenst een kostenvergelijking voor de diverse methoden van toxiciteitsonderzoek, en dit los van het probleem van de kosten voor het onderzoek, de uitwerking van de methoden.

Professor Beaufays verklaart dat men, zoals voor elke nieuwe technologie, een onderscheid moet maken tussen de eerste fasen van het afstellen en de schaalvoordelen. Aanvankelijk zal het afstellen van tests voor de genomica relatief duur zijn, maar die fase ligt vandaag nagenoeg achter de rug. Men kan tienduizenden proeven tegelijk uitvoeren en het feit dat men op grote schaal werkt, maakt de tests veel goedkoper. Men moet overigens voorrang verlenen aan verenigingen, netwerken en samenwerkingsverbanden tussen universiteiten, laboratoria, denkscholen, om de kosten over verscheidene teams te spreiden.

Men moet ook weten dat dierproeven heel duur zijn. Niet alleen moeten de dieren worden gekocht bij erkende leveranciers die er heel hoge prijzen voor vragen, vooral de indirecte kosten zijn hoog: de hightechinstallaties van het proefdierenverblijf, voeding, veterinaire zorg, infrastructuur ...

De methoden van de proteomica of de genomica zijn er de jongste jaren enorm op vooruitgegaan. Zoals bij computers, gsm's, enz., kost het prototype heel veel, maar neemt de kostprijs zeer snel, bijna logaritmisch, af. Zodra men de zaken grootschalig aanpakt, is de uiteindelijke kostprijs van die nieuwe technologieën dus minder hoog. Men kan het ongetwijfeld moeilijk veralgemenen, maar men mag toch zeggen dat de kostprijs van die technologieën voortdurend afneemt.

De heer Mahoux merkt op dat er na die tests een certificering, een soort label moet zijn. Hoe ziet men die certificering?

Professor Beaufays ziet twee aspecten: enerzijds een soort «prevalidering» van de methode die wordt aangewend in verscheidene centra die tegelijk werken. De REACH-richtlijn verplicht tot het testen van 30 000 scheikundige stoffen. Vandaag heeft men correcte dossiers voor enkele honderden, hooguit voor

nouveau sujet l'ensemble des protéines et leur interaction entre elles, ou l'ensemble des gènes et leur réseau de régulation, on ne peut plus reprocher comme autrefois aux méthodes alternatives d'être des approches réductrices.

L'orateur se dit convaincu que la recherche va prendre deux directions. On va utiliser des animaux de plus en plus instrumentalisés, modifiés génétiquement, vivant dans des bulles stériles, etc. En parallèle, les nouvelles technologies telles que la cytomique, l'interactomique, la metabonomique, la protéomique et la génomique, vont apporter énormément pour la compréhension du vivant en gardant des propriétés d'ensemble.

M. Mahoux aimerait une comparaison des coûts pour les différentes méthodes d'analyse de toxicité, ceci indépendamment de la question des coûts liés à la recherche, la mise au point des méthodes.

Le professeur Beaufays déclare que, comme pour toute nouvelle technologie, il faut distinguer les premières étapes de la mise au point et l'effet d'échelle. Dans un premier temps, pour la génomique, la mise au point de certains tests va coûter relativement cher mais cette étape est quasiment dépassée aujourd'hui. On peut faire des dizaines de milliers d'essais en même temps et le fait de travailler à grande échelle rend les tests beaucoup moins chers. Il faut d'ailleurs privilégier les associations, les réseaux et les collaborations entre universités, laboratoires, écoles de pensée afin de diluer les coûts sur plusieurs équipes.

Il faut savoir aussi que l'expérimentation animale coûte très cher. Non seulement les animaux doivent être achetés à des fournisseurs agréés qui les font payer très cher, mais surtout les coûts indirects sont élevés: installations de l'animalerie high-tech, nourriture, soins vétérinaires, infrastructures ...

Les méthodes de la protéomique ou génomique ont fait d'immenses progrès ces dernières années. Comme pour les ordinateurs, les gsm, etc., le prototype est très onéreux mais le coût diminue très rapidement, de façon presque logarithmique. Une fois les choses envisagées à grande échelle, le coût final est donc moins élevé pour ces nouvelles technologies. Il est certes difficile de généraliser, mais on peut en tout cas affirmer que le coût de ces technologies est en réduction constante.

M. Mahoux remarque qu'à l'issue des tests, il faudra une certification, une sorte de label. Comment envisage-t-on cette certification?

Le professeur Beaufays envisage deux aspects: d'une part, une sorte de «pré-validation» de la méthode utilisée dans différents centres qui travaillent simultanément. La directive Reach impose de tester 30 000 substances chimiques. Aujourd'hui, on a des dossiers corrects pour quelques centaines de substan-

duizend stoffen. Van de meeste van de scheikundige stoffen weten we niets.

Ten tweede heeft er zich een nieuwe denkwijze ontwikkeld: de «*evidence based toxicology*». Dat is een nieuwe kijk op de toxicologie, die door de Europese Unie gesteund wordt.

Voorzitter Lanjri komt terug op het cijfer dat bij het begin van de uiteenzetting werd vermeld, namelijk de 800 000 dieren die in laboratoria worden gebruikt. Over het algemeen worden die dieren evenwel voor verscheidene proeven gebruikt. Heeft men een cijfer voor het totale aantal proeven op dieren?

De senator heeft kunnen vaststellen dat de farmaceutische ondernemingen eveneens andere testmethoden ter vervanging van dierproeven zoeken. Voorliggend wetsvoorstel strekt om die poging te stimuleren, maar zijn er geen andere manieren om ze te steunen, zodat het niet van individuele ondernemingen, die daartoe niet altijd de mogelijkheid hebben, moet afhangen?

Professor Beaufays antwoordt dat de onderneming Johnson & Johnson inzake alternatieven voor dierproeven aan de top staat. De onderneming werkt samen met de VITO (Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek).

Op Europees niveau is er naast het ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methodes*), het EPAA (*European Partnership for Alternative Approaches to animal testing*), met als doelstelling het promoten van alternatieven, in samenwerking met de Europese Commissie en de grote ondernemingen (Pfizer, Johnson&Johnson, GlaxoSmithKline, enz.). Het doel van die samenwerking is het gebruik van alternatieven in de ondernemingen aan te moedigen.

Wat het aantal tests op dieren betreft: over het algemeen gebruikt men een dier voor slechts een proef, maar die kan bijvoorbeeld bestaan uit het driemaal toedienen van een stof. Bijgevolg is het aantal proeven misschien hoger dan het aantal laboratoriumdieren, maar niet veel.

IV. ARTIKELSGEWIJZE BESPREKING

De heer Mahoux dient een amendement in (amendement nr. 1, stuk Senaat, nr. 4-242/2) op artikel 2, dat ertoe strekt de bevoegdheden van het Centrum uit te breiden tot alle alternatieve dierproeven.

Uit de hoorzitting met professor Beaufays blijkt immers dat het interessant zou zijn het strikte kader van de toxicogenomica te verlaten en de activiteiten van het Centrum uit te breiden tot andere alternatieve methodes.

ces, mille au grand maximum. Pour la majorité des substances chimiques, on ignore tout.

Deuxièmement s'est développée une nouvelle façon de penser: l'«*evidence based toxicology*». C'est une nouvelle façon d'envisager la toxicologie, qui est soutenue par l'Union européenne.

Mme Lanjri, présidente, revient sur le chiffre cité au début de l'exposé, à savoir 800 000 animaux utilisés en laboratoire. Cependant, ces animaux sont en général utilisés pour plusieurs expérimentations. Dispose-t-on dès lors d'un chiffre concernant le nombre total de tests réalisés sur animaux?

La sénatrice a eu l'occasion de constater que les entreprises pharmaceutiques cherchent également d'autres méthodes de tests afin de remplacer les expérimentations animales. La proposition de loi à l'examen vise à stimuler cette recherche mais y a-t-il d'autres manières de la soutenir de manière à ce que cela ne doive pas reposer sur les entreprises individuelles qui n'en ont pas toujours la possibilité?

Le professeur Beaufays répond que la firme Johnson & Johnson est à la pointe en matière de promotion des méthodes alternatives à l'expérimentation animale. La société travaille avec le VITO (*Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek*).

Au niveau européen, outre l'ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methodes*), il existe l'EPAA (*European Partnership for Alternative Approaches to animal testing*), dont l'objectif est de promouvoir les alternatives, en collaboration avec la Commission européenne et les grandes entreprises (Pfizer, Johnson&Johnson, GlaxoSmithKline, etc.). Cette collaboration vise à encourager l'utilisation des méthodes alternatives dans ces entreprises.

En ce qui concerne le nombre de tests sur animaux, on utilise en général un animal pour une seule expérimentation, mais celle-ci peut comporter par exemple l'inoculation d'une substance à trois reprises. En conséquence, le nombre d'expériences dépasse peut-être le nombre d'animaux de laboratoire mais de peu.

IV. DISCUSSION DES ARTICLES

M. Mahoux dépose un amendement (amendement n° 1, n° 4-242/2) à l'article 2 visant à étendre le champ des compétences du Centre à l'ensemble des méthodes alternatives.

Il ressort en effet de l'audition du professeur Beaufays qu'il serait intéressant de dépasser le champ strict de la toxicogénomique pour étendre les activités du Centre de recherche à d'autres méthodes alternatives.

De heer Mahoux dient een amendement in (amendement nr. 2, stuk Senaat, nr. 4-242/2) op artikel 5, om te preciseren dat het jaarlijks activiteitenverslag van het Centrum ook gegevens moet bevatten betreffende de andere categorieën van alternatieve methodes.

Dit amendement hangt samen met amendement nr. 1, dat de activiteiten van het Centrum uitbreidt. Het is dus logisch dat het verslag gegevens bevat over alle onderzoeksactiviteiten van het Centrum.

Mevrouw Onkelinx, minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, is het volledig eens met de ingediende amendementen, die een uitbreiding mogelijk maken van de onderzoeksactiviteiten van het Centrum voor toxicogenomica.

Artikel 1 wordt eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

Amendement nr. 1 en het aldus geamendeerde artikel 2 worden eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

De artikelen 3 en 4 worden eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

Amendement nr. 2 en het aldus geamendeerde artikel 5 worden eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

Artikel 6 wordt eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

V. STEMMINGEN

Het aldus geamendeerde wetsvoorstel wordt eenparig aangenomen door de 9 aanwezige leden.

Dit verslag werd eenparig goedgekeurd door de 9 aanwezige leden.

Le rapporteur

Dirk CLAES.

Le président

Nahima LANJRI.

M. Mahoux dépose un amendement (amendement n° 2, n° 4-242/2) à l'article 5 afin de préciser que le rapport d'activités annuel du Centre contiendra également des données relatives aux autres catégories de méthodes alternatives.

Cet amendement est à lire en corrélation avec l'amendement n° 1 qui étend le champ d'activités du Centre. Il est donc logique que le rapport contienne des données sur l'ensemble des recherches du Centre.

Mme Onkelinx, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique, souscrit totalement aux amendements déposés, qui permettront d'étendre le champ d'action du Centre de toxicogénomique.

L'article 1^{er} est adopté à l'unanimité des 9 membres présents.

L'amendement n° 1 et l'article 2 ainsi amendé sont adoptés à l'unanimité des 9 membres présents.

Les articles 3 et 4 sont adoptés à l'unanimité des 9 membres présents.

L'amendement n° 2 et l'article 5 ainsi amendé sont adoptés à l'unanimité des 9 membres présents.

L'article 6 est adopté à l'unanimité des 9 membres présents.

V. VOTES

La proposition de loi ainsi amendée est adoptée à l'unanimité des 9 membres présents.

Le présent rapport a été approuvé à l'unanimité des 9 membres présents.

Le rapporteur

Dirk CLAES.

Le président

Nahima LANJRI.