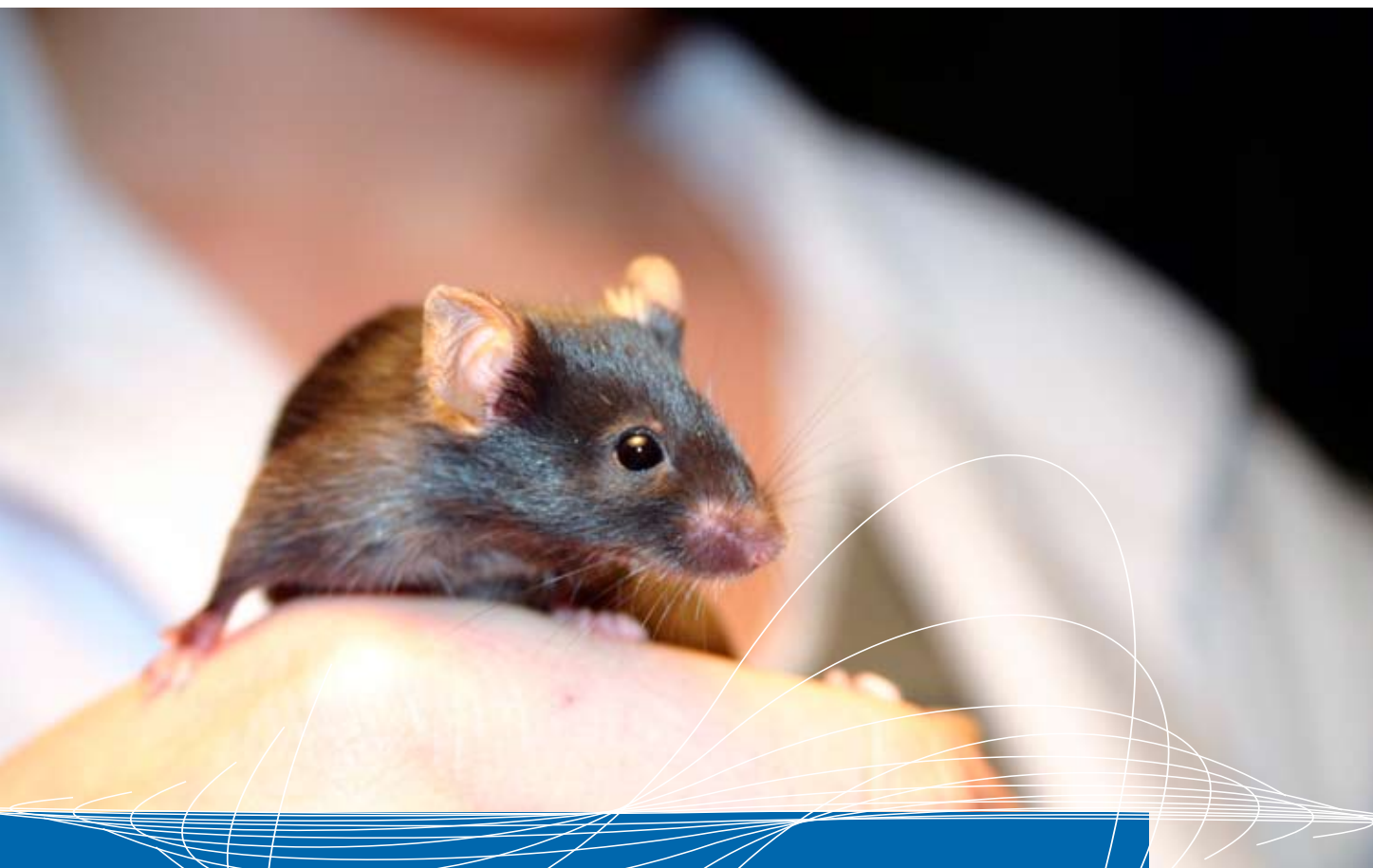


Quelle place pour l'animal dans la recherche ?



AMELIORER
REDUIRE
REPLACER





Développement des médicaments et principe des “3Rs”*

Phase de développement	Questions posées	Durée	Nombre de composés testés
Découverte d'une nouvelle molécule	Quelle enzyme ou protéine cible-t-on? Par quel type de test investiguer l'interaction moléculaire avec la cible? Quels sont les motifs chimiques impliqués?	3 ans	1 000 000
Optimisation	Quel est le rapport structure-activité? Quelles molécules ont-elles non seulement une activité intrinsèque intéressante mais aussi les propriétés les rendant aptes à devenir des médicaments (absorption, stabilité métabolique..)?	2-3 ans	10 000 100
Développement préclinique	Comment peut-on synthétiser efficacement des quantités importantes de la molécule? Quelles sont les meilleures formulations? Quelles sont les formulations appropriées? Quel est le profil pharmacocinétique, métabolique et de sécurité du médicament candidat?	1-2 ans	5
Tests cliniques	Quelle est l'échelle de dose tolérable? Quelle est la relation dose-effet? La molécule est-elle sans danger aux doses efficaces?	4-5 ans	1-2
Enregistrement	Quels sont les paramètres causant une variabilité dans les propriétés mesurées? Quels sont les effets secondaires potentiels?	1 an	0,1

* Les “3Rs” font références aux termes anglais évoquant les trois principes autour desquels s'articule l'expérimentation animale éthique: “Refine, Reduce & Replace” (pour: Améliorer, Réduire et Remplacer). Ces principes sont expliqués plus bas.



La recherche médicale progresse rapidement, révélant dans la foulée de nombreux nouveaux défis en matière de santé. Les animaux jouent aujourd'hui encore un rôle inestimable dans ces accomplissements – aussi bien au stade de la recherche expérimentale qu'au moment de démontrer la parfaite innocuité des traitements destinés aux hommes.

La genèse d'un médicament ne débute pas avec l'expérimentation animale qui ne contribue à l'ensemble du processus de recherche et développement qu'à hauteur d'approximativement 10%. La décision de faire intervenir l'animal est prise lorsque cela s'avère indispensable pour répondre à une question scientifique spécifique qui ne peut être abordée autrement.

La recherche et le développement pharmaceutiques sont principalement fondés sur des techniques n'impliquant pas l'animal et les essais cliniques sur l'homme. Le recours aux animaux est consenti lorsque qu'il est incontournable et essentiel; et continuera à l'être afin de garantir les progrès dans les soins de santé.

Les percées scientifiques se traduisent constamment par des thérapies innovantes et plus performantes, au profit de l'homme et du monde animal. Par ailleurs, ce progrès permet également de fournir des alternatives à l'usage même des animaux.

Cette publication donne un aperçu du processus de création des nouveaux médicaments. Elle explique aussi clairement comment ces développements intègrent une démarche active visant à améliorer, réduire et même dans certains cas à remplacer l'usage des animaux de laboratoire.

Ce document illustre ce qui peut être accompli aujourd'hui sans animaux de laboratoire; il expose aussi ce qui ne peut encore être réalisé et les perspectives pour le futur. Plus encore, il montre le lien étroit entre la production de nouveaux médicaments et la découverte de nouvelles techniques pour les développer. Les avancées scientifiques menées dans cette optique donnent du sens à la recherche animale et ouvrent la voie vers des méthodes alternatives.

Outils et applications des principes des 3R

Recherche n'impliquant pas l'animal:

Modélisation informatique, criblage haut débit, techniques d'imagerie

Etudes in vitro:

Cultures cellulaires
Tissus organiques

Tests sur animaux et tests in vitro:

Evaluation éthique; amélioration des conditions d'hébergement et des soins; recherches techniques de prélèvement non traumatisantes; rationalisation lors de la conception des études; exploitation des technologies d'imagerie, d'implants miniaturisés, de microdosage; utilisation de cellules souches; harmonisation internationale; favoriser l'usage d'espèces moins évoluées; etc...

Etudes cliniques sur l'homme:

Phases I, II et III
(sécurité, efficacité, variabilité)



Sans **recherche animale**, pas de médicaments

... Autrefois ...

Beaucoup des progrès médicaux réalisés jadis nous apparaissent aujourd'hui comme des évidences du quotidien. Cependant, ces acquis fondamentaux ont souvent reposé sur l'expérimentation animale. Pendant plus d'un siècle, les recherches menées sur des rats, des chiens et des cochons ont permis de formuler des traitements contre des affections variées telles que les problèmes cardiaques, les infections, les troubles mentaux et l'arthrite.

La poliomyélite a longtemps fait des ravages. Les épidémies du siècle dernier ont en effet décimé et handicapé à elles seules des centaines de milliers de personnes partout dans le monde. Pourtant, cette maladie est désormais en voie d'être mondialement éradiquée. De nouveaux médicaments ont rendu cette révolution possible: les vaccins. Ces derniers sont l'aboutissement de près de quarante années de recherches utilisant des singes et des souris.

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez la femme. Les 20 dernières années ont connu l'émergence de nouveaux traitements efficaces. Les taux de survie ont été drastiquement augmentés grâce à ces médicaments qui sont le résultat direct d'une recherche considérable incluant des études sur les animaux..

L'asthme est la maladie infantile grave la plus fréquente dans les pays développés, causant des milliers de décès chaque année. De nos jours, les inhalateurs sont rencontrés couramment dans les écoles; ils délivrent aux malades des médicaments régulant la pathologie et leur permettant de mener une vie normale.

Ces remèdes sont uniquement disponibles parce que leur efficacité et leur sécurité ont pu être démontrées par des études impliquant des animaux.

Pendant des siècles, l'espérance de vie des diabétiques était courte et leur maladie était une source de grandes souffrances. Elle était inévitablement létale, l'issue pouvant au mieux être retardée à condition d'observer un régime sévère. Cet état de fait fut radicalement transformé à Toronto en 1922, lorsqu'un enfant de 13 ans fut sauvé par une injection d'extrait purifié de pancréas de porc. L'évaluation de cette approche innovante sur une femelle Beagle a permis d'élucider l'effet hypoglycémiant de l'insuline – une découverte qui a depuis permis à des millions de patients de survivre et de mener une vie normale.

La première transplantation de cornée fut réussie chez l'homme en 1905, marquant le début d'une véritable aventure humaine qui n'a cessé depuis de démontrer son potentiel. Un cap décisif fut franchi en 1967 lorsque Christian Barnard réalisa la 1ère transplantation de cœur humain. Il est désormais devenu fréquent de remplacer des valves cardiaques, des reins, des cœurs et des moelles osseuses. Chaque chirurgien apprend d'abord à maîtriser sur des animaux les techniques complexes requises pour réaliser des transplantations sur patients humains. Mais plus fondamentalement, les études menées sur des animaux de laboratoire ont permis le décryptage des mécanismes immunologiques responsables des rejets de greffons ainsi que la conception de traitements permettant de les éviter. La recherche dédiée à ces médicaments est toujours d'actualité et est possible grâce aux rongeurs, aux chiens et aux singes.



...de nos jours

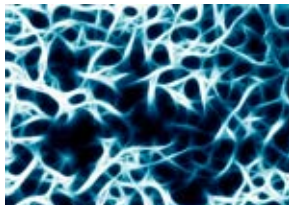
Beaucoup de questions restent tributaires de recherches impliquant l'utilisation d'animaux. La modélisation informatique ou l'expérimentation sur cellules unitaires sont des avènements précieux qui n'autorisent cependant pas un affranchissement complet au modèle animal lorsqu'il s'agit d'appréhender des processus très complexes relevant de la physiologie ou du développement des maladies. Les études menées sur animaux offrent un espoir à des millions de personnes souffrant de pathologies telles qu'infarctus, lésions de la moelle épinière, drépanocytose ou paludisme... L'usage de primates renouvelle aujourd'hui les possibilités de stimulation cérébrale profonde chez les parkinsoniens; les souris apportent une contribution cruciale au développement de nouveaux traitements contre les leucémies de l'adulte et les lymphomes; les lapins et les bovins sont indispensables à la production de vaccins contre le cancer du col de l'utérus; les ovins peuvent servir à produire des anti-thrombotiques via leur lait; le développement du vaccin contre la grippe aviaire nécessite l'utilisation de poulets et de furets.

On ne peut trouver de traitement contre l'Alzheimer en faisant abstraction des changements comportementaux engendrés par la maladie. Ces derniers ne peuvent pas être reproduits par des programmes informatiques ou par des cellules individuelles. Le modèle animal reste un moyen pertinent pour investiguer les causes de la maladie et mettre au point de nouveaux traitements. Chez la souris, l'injection intracérébrale d'anticorps dirigés contre un constituant des plaques amyloïdes a permis de mettre en évidence un moyen de retarder la croissance de cette lésion typique de l'Alzheimer. Les thérapies géniques prometteuses qui sont sélectionnées pour des études cliniques chez l'homme ont d'abord été testées sur des animaux.

La mucoviscidose est la maladie génétique mortelle la plus fréquente en Europe. Un mucus visqueux affecte les poumons et le système digestif. Un européen sur 30 est porteur du gène responsable de la maladie et 30.000 enfants et jeunes adultes la développent. Certains patients vivent jusqu'à 40 ans, d'autres n'atteignent pas 4 ans. Malgré qu'aucune thérapie n'existe encore, des souris transgéniques contribuent chaque jour à une meilleure compréhension de la maladie et permettront de tester les premiers traitements disponibles. De nombreuses pistes pour améliorer le transport des fluides ont d'ores et déjà été développées chez la souris.

Les souris sont utilisées pour l'évaluation initiale de candidats vaccins contre le VIH. Cependant le virus n'infecte pas les cellules murines et les vaccins prometteurs sont testés de façon plus poussée sur des macaques dont le système immunitaire est plus proche de celui de l'homme et fournit une évaluation plus fiable des réponses cellulaires.

L'épilepsie est un trouble neurologique caractérisé par des crises qui résultent d'une activité électrique excessive dans le cerveau. Des rats à tendance épileptique ont



permis l'identification d'une protéine qui déclenche les crises. Les chercheurs ont utilisé une technique qui mesure l'activité cérébrale. Ainsi, l'ethosuximide, un composé chimique ayant la propriété de protéger les jeunes animaux de ces crises, a pu être identifiée.

Des travaux sur des souris et des chiens permettent d'approfondir notre connaissance de la dystrophie musculaire qui est toujours une cause de dégénérescence musculaire et de mortalité précoce chez l'homme. Les chiens en particulier peuvent spontanément développer une pathologie qui reproduit étroitement certains mécanismes de la maladie humaine, fournissant un modèle inestimable pour comprendre la pathogénie et investiguer les pistes de thérapies.



Les progrès de la science sont au service de l'expérimentation alternative

Optimiser la méthodologie même de la recherche fait partie intégrante du travail consacré au développement de nouveaux médicaments. L'accroissement des savoirs scientifiques et technologiques ouvre sans cesse de nouvelles pistes de travail avec un bénéfice direct sur la qualité des résultats.

Les 20 dernières années ont connu des avancées révolutionnaires telles que le séquençage génétique, l'avènement de scanners IRM bien plus précis, l'apparition d'ordinateurs capables de modélisations puissantes et de criblages ultra-rapides ou encore l'élucidation de nombreux principes fondamentaux de la biologie cellulaire. De nombreux domaines ont pu exploiter ces techniques pour remplacer le recours à l'animal de laboratoire, ou, lorsque ce dernier restait indispensable, pour améliorer la conception des expérien-



ces de façon à réduire le stress éventuel et fournir des données de qualité supérieure. De telles données permettent alors de répondre à une même question en utilisant moins d'animaux.

Actuellement, certaines recherches explorent l'utilisation de cellules souches pour la mise en culture de foies humains ou de cellules de muscle cardiaque, permettant de diminuer, voire de suppléer les besoins en animaux de laboratoire.

Auparavant, les implants destinés au traitement de fractures osseuses étaient étudiés sur le mouton. Depuis que les techniques de cultures cellulaires ont abouti à l'élaboration de véritables tissus in vitro, une bonne partie de ce travail peut être réalisé sans avoir recours aux animaux. La mise au point de cultures de tissus osseux ayant des propriétés similaires à l'os vivant a permis de concevoir des études plus pertinentes portant sur les propriétés physiques et les processus en jeu dans le tissu osseux.

Dans le cadre du développement d'antiparasitaires, les chats ont souvent été utilisés comme animaux "hôtes" pour nourrir des tiques. Aujourd'hui les scientifiques ont développé des membranes artificielles qui imitent la peau des animaux hôtes. Ce substitut est même plus précis lorsqu'il s'agit d'évaluer l'effet de différentes substances additionnées au sang contenu dans le système artificiel.

Les techniques d'imagerie non invasives sont applicables en recherche médicale et lors d'évaluations in vivo du niveau de sécurité de nouveaux composés. Elles ont permis d'utiliser jusqu'à 80% d'animaux en moins. Ces techniques peuvent de surcroît améliorer la qualité des données et la puissance statistique d'une étude. Elles permettent d'observer en continu un seul animal simplement anesthésié, là où l'information devait être obtenue par euthanasie et autopsie de multiples individus à chaque stade d'une seule étude. L'imagerie fournit des informations sur la structure et la fonction des organes, la progression d'une maladie et permet de transposer à l'homme les résultats obtenus.



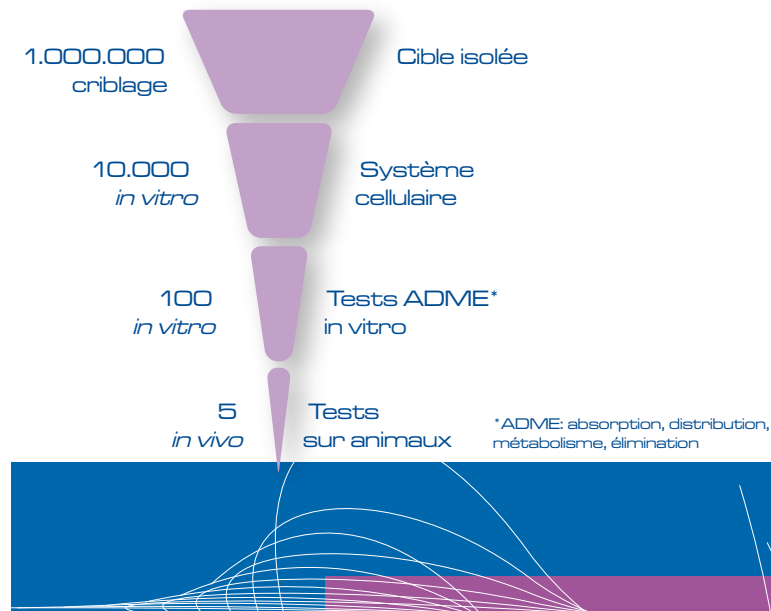
La science **progress**e encore...

Les études sur le génome humain, les découvertes spectaculaires dans le traitement d'information à haute vitesse, ou les espoirs dans les nanotechnologies laissent chacun entrevoir la perspective de nouveaux médicaments ou de médicaments plus perfectionnés.

La connaissance, au fur et à mesure qu'elle croît, révèle les solutions possibles aux défis de santé publique tels que l'émergence de nouvelles maladies ou la mise en évidence d'axes de recherche inexplorés.

Face à ce contexte en perpétuelle évolution, les animaux continuent de jouer un rôle inestimable, autant en recherche expérimentale où ils permettent de mener des investigations pour un médicament potentiel, qu'en test de sécurité, pour révéler tout effet nocif avant l'utilisation chez l'homme.

Le processus de développement d'un médicament ne commence pas directement par l'expérimentation sur les animaux. Elle est entreprise uniquement lorsqu'elle est jugée nécessaire pour répondre à une question scientifique spécifique, qui ne peut pas être résolue par d'autres moyens.



...et la recherche de méthodes alternatives **reste active.**

Découvrir de nouveaux médicaments et améliorer les méthodologies de recherche font partie d'un effort conjoint, aussi parce que de meilleures méthodes améliorent le rendement et la pertinence des résultats de la recherche. En ce qui concerne la recherche animale, le processus scientifique est donc clairement articulé autour des principes de remplacement, de réduction et d'amélioration.

À moins que ce ne soit indispensable, il n'est pas dans l'intérêt des chercheurs d'utiliser des animaux de laboratoires. Utiliser les animaux en expérimentation est extrêmement coûteux, pas seulement à cause de l'élevage et des coûts d'acquisition, ou de la complexité des procédures inhérentes à ce type de recherche, mais aussi à cause de hauts standards d'hébergement et de bien-être que les animaux requièrent et méritent. De plus, une part croissante des données scientifiques qui étaient jadis obtenues par le biais de l'expérimentation animale peut aujourd'hui être dérivée avec plus de précision de nouvelles technologies qui ne sont pas influencées par les spécificités propres à chaque animal ou par des facteurs environnementaux. Finalement, l'utilisation d'animaux requiert de se poser les mêmes questions éthiques au cas par cas, impliquant de fournir de façon récurrente les justifications personnelles et professionnelles les plus rigoureuses.

Pour ces raisons, une part importante des investissements est aussi consacrée au développement de méthodes alternatives visant à (i) réduire le nombre d'animaux impliqués dans chaque expérience, à (ii)



améliorer la façon dont ils sont utilisés en minimisant tout inconfort ou détresse, et, lorsque cela est possible, à purement et simplement (iii) remplacer les animaux par d'autres moyens d'investigation. Il est fréquent de voir ces trois axes stratégiques [réduction, amélioration et remplacement] évoqués ensemble dans la littérature anglo-saxonne par la règle des "3Rs" ("Reduce, Refine & Replace").

Travaux en cours sur les méthodes alternatives

Des milliers d'initiatives sont mises en œuvre à travers l'Europe pour développer des alternatives aux pratiques actuelles de recherche. Certaines alternatives concourent à réduire le nombre d'animaux utilisés, et même à les remplacer totalement dans certaines procédures. Tous ces efforts ont pour but d'améliorer le processus de recherche, et, quand l'utilisation de l'animal reste nécessaire, de lui apporter un maximum de confort et un minimum de souffrance. Les méthodes alternatives récemment développées par l'industrie pharmaceutique incluent notamment l'utilisation in vitro de cellules de foie pour évaluer le métabolisme et l'élimination, les protéines animales synthétiques pour remplacer partiellement les tissus animaux, et l'exploitation directe de cellules sanguines pour évaluer le caractère pyrogène de nouveaux composés. On peut également citer les technologies de l'informatique, précieuses pour initier le processus de la découverte, ou la mise au point de technique de micro dialyses in vivo permettant de mesurer l'activité neurochimique dans le cerveau de mammifères, ou encore l'utilisation de tests cellulaires pour remplacer les cobayes dans l'évaluation de la durée d'action des médicaments destinés au traitement de l'asthme.

AMÉLIORATION (REFINEMENT)

► réduire le stress des animaux

Les rats et souris de laboratoire passent leur vie dans une cage. Il est cependant possible de leur assurer une activité naturelle et de réduire leur anxiété en enrichissant leur environnement avec des abris, des morceaux de papier ou de bois, ou du matériel d'exercice et de jeu; ces mesures leur permettent de reproduire des comportements naturels tels qu'explorer, construire des nids ou trouver un abri. Il a été montré que des animaux en meilleure santé comportementale fournissent des résultats plus prédictifs d'un organisme sain car moins variables entre les individus, ce qui peut aussi amener à réduire le nombre d'animaux requis pour obtenir une information.



RÉDUCTION ET REMPLACEMENT

- ▶ **une plus grande précision des systèmes in vitro**

Bien que l'altération du cartilage articulaire puisse être étudiée dans des modèles in vivo, elle est sous-tendue par des mécanismes cellulaires qui sont quant à eux plus difficiles à mesurer in vivo. Les modèles in vitro offrent une façon plus directe d'étudier la réponse cellulaire aux contraintes physiques subies par le cartilage dans des conditions contrôlées. Les modèles in vitro étant des systèmes "fermés", ils offrent une maîtrise fine des conditions expérimentales et sont donc moins tributaires des variabilités interindividuelles.



RÉDUCTION ET REMPLACEMENT

- ▶ **garantir des procédures éthiques**

Les compagnies pharmaceutiques ont développé en interne une démarche éthique proactive devant souvent les exigences réglementaires. Elles mettent en place des standards de haut niveau pour l'hébergement des animaux. Elles établissent des mécanismes de surveillance pour tous les animaux de recherche. Elles financent la recherche de méthodes alternatives durables. Elles organisent des programmes éducatifs et délivrent des prix pour sensibiliser aux méthodes alternatives.



AMÉLIORATION (REFINEMENT) ET RÉDUCTION

► une conception expérimentale intelligente

Les études impliquant des animaux sont de mieux en mieux conçues, stipulant avant même d'être entamées le moment éthique où elles devront être arrêtées pour atteindre les objectifs avant que l'animal ne souffre de



manière significative. Ceci présuppose la mise au point de méthodes appropriées pour mesurer la détresse et l'implication d'un personnel formé de manière adéquate. Le nombre d'animaux inclus dans une étude peut aussi être réduit par une conception minutieuse du schéma expérimental. Des méthodes statistiques établissent le plus petit nombre d'animaux qui permet d'obtenir des résultats scientifiquement significatifs.

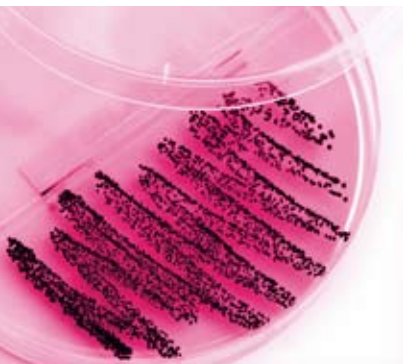
AMÉLIORATION (REFINEMENT) ET RÉDUCTION

► obtenir les informations par le biais d'implants

De petits implants indolores permettent de mesurer à distance la fréquence cardiaque et la pression sanguine chez des animaux. Grâce à ces technologies, l'animal reste dans son environnement social tout au long d'une expérience; il est ainsi épargné des manipulations répétées qui constituent souvent à elles-seules un vecteur majeur de détresse animale, ainsi qu'une source de travail important pour le personnel. Ces implants fournissent bien plus de données en temps réel et les paramètres ne sont plus influencés par le stress de la manipulation: une augmentation tant de la quantité que de la qualité des données signifie que moins d'animaux sont nécessaires pour produire des résultats significatifs.



RÉDUCTION



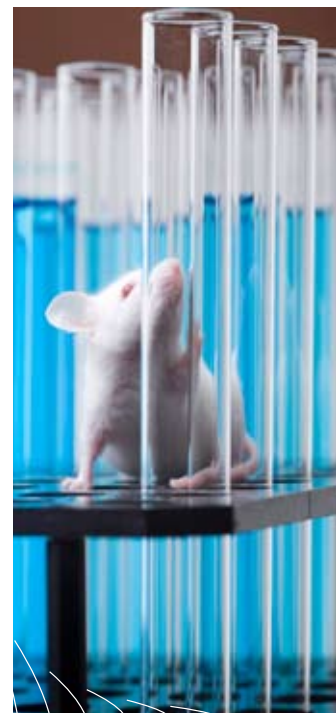
► tests in vitro précoces de sécurité

Les nouveaux médicaments doivent être étudiés pour s'assurer qu'ils ne provoqueront pas de dommage à l'embryon s'ils sont administrés à une femme enceinte. Les recommandations internationales en vigueur requièrent des études chez les animaux gestants mais certaines compagnies utilisent un test in vitro sur cellules souches embryonnaires. On ne peut se contenter de démontrer l'innocuité sur un modèle qui ne représente pas toute la complexité d'un animal vivant. Par contre on peut éliminer précocement les composés chimiques qui se révèlent toxiques dès ce stade, évitant par là même la conduite d'un grand nombre de tests inutiles sur l'animal.

AMÉLIORATION (REFINEMENT) ET RÉDUCTION

► évaluer la peine en douceur

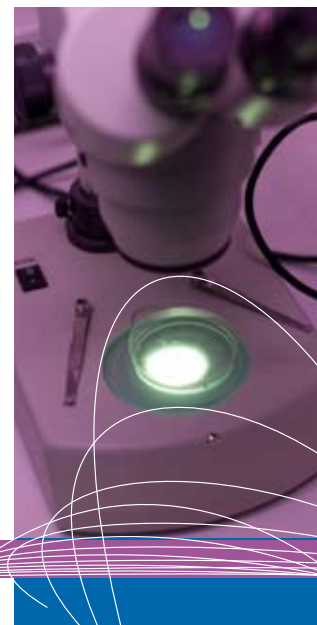
De nouveaux systèmes d'imagerie sont utilisés pour évaluer les médicaments capables de soulager la douleur et diminuer l'ankylose lors d'arthrites. Ces techniques permettent d'étudier les mouvements et les déplacements d'un animal malade: elles détectent immédiatement les changements les plus subtils qui résultent du traitement de sorte que l'expérience s'arrête avant la perception de douleur par l'animal. Ceci est moins stressant pour l'animal que les anciennes méthodes et peut mener à des résultats plus précis en utilisant un nombre inférieur d'animaux.



RÉDUCTION

► élimination précoce des composés inappropriés

Les cultures de cellules primaires sont de plus en plus utilisées pour classer ou sélectionner les produits dans les stades précoces du développement, permettant ainsi d'éliminer les composés inappropriés avant même d'entreprendre toute expérimentation animale. Les cultures d'hépatocytes humains in vitro sont par exemple utilisées pour évaluer la façon dont un composé est métabolisé et éliminé par le corps. La précision de telles approches est également augmentée par l'automatisation. En conséquence, les composés sont mieux ciblés très tôt. Le nombre d'études sur animaux est réduit et se concentre sur les candidats les plus prometteurs.



RÉDUCTION

► diffusion et partage des données entre chercheurs

Les entreprises pharmaceutiques européennes et les associations œuvrant au bien-être animal collaborent activement de façon à réduire toute duplication inutile d'études sur l'animal. De nombreuses informations autrefois dispersées et peu accessibles sont actuellement centralisées. Elles documentent notamment les caractéristiques d'excipients utilisés comme véhicules/solvants des substances testées. Les chercheurs désireux de connaître les effets de tels excipients sur l'animal ne sont donc plus amenés à planifier leur propre expérience à cet effet mais peuvent utiliser les informations déjà disponibles.



Le principe des 3R est appliqué quotidiennement par l'industrie pharmaceutique comme une partie intégrante de l'activité de recherche. L'industrie du médicament manifeste l'intérêt le plus vif dans les procédés qui lui permettraient d'obtenir l'information recherchée en se passant de l'animal. Il en va de même des techniques visant à améliorer la valeur des données par l'augmentation du bien-être animal ainsi que de la standardisation des procédures impliquant l'animal. Beaucoup d'entreprises exigent que leur sites de recherche créent un plan annuel d'amélioration, incluant l'aménagement des conditions d'hébergement, la mise en place de techniques de recherche moins stressantes ou moins invasives, ou encore la mise en place de meilleurs plans expérimentaux permettant de réduire l'utilisation des animaux.

Une science et des processus complexes

En médecine, comme dans toutes les sciences, rien n'est simple – et le développement de méthodes alternatives à l'utilisation de l'animal en recherche médicale ne l'est pas non plus. Les limites sont scientifiques, techniques, réglementaires et logistiques.

La culture cellulaire est une méthode alternative offrant des possibilités considérables pour remplacer l'animal vivant. Certaines études n'ont cependant de validité scientifique que dans le cadre d'un organisme vivant entier: une cellule est incapable de reproduire l'anxiété, une diarrhée ou de souffrir de désordres neurocomportementaux.

La réduction du nombre d'animaux n'a pas de sens si elle compromet la validité scientifique du test: les animaux auraient été utilisés vainement. Pire, une réduction conduisant à des résultats erronés obligerait à recommencer le test avec pour conséquence d'augmenter le nombre d'animaux utilisés, soit l'effet inverse à celui recherché au départ. Les statistiques sont précieuses lorsqu'il s'agit d'optimiser les schémas d'étude pour obtenir l'information requise en utilisant un minimum d'animaux.

Même quand des alternatives efficaces existent en principe, leur mise en application pratique est parfois limitée par des aspects purement techniques. Par exemple, le scanner offre d'importantes opportunités d'amélioration, de réduction et même de remplacement de certaines procédures de tests sur animaux. Jusqu'à récemment, les scanners étaient développés principalement pour l'usage humain, rendant leur taille et leur ergonomie inadéquates aux rongeurs. Il a fallu attendre les avancées technologiques très récentes dans le domaine de la miniaturisation pour enfin transposer aux souris le potentiel de l'imagerie, avec d'excellents résultats.

Les réglementations peuvent également être un frein à l'utilisation de méthodes alternatives. Les exigences en matière d'études sur l'animal sont clairement décrites et contrôlées en Europe – comme c'est également le cas pour les méthodes alternatives. Une fois qu'une méthode alternative a été développée et validée, elle doit encore être formellement acceptée dans le contexte de l'enregistrement international d'un nouveau médicament.

Valider et implémenter une nouvelle méthode peut prendre entre 5 à 10 ans et coûter plus de 500 000 euros dans le cadre des études imposées par la loi. Cela prend entre 3 à 5 ans dans le cadre des études fondamentales. Ces processus sont donc longs et coûteux; ils ne sont malheureusement pas toujours couronnés de succès.

La législation évolue elle aussi. La pertinence des exigences réglementaires est parfois remise en question. Par exemple, le test de DL50 (une étude permettant de trouver la dose d'un composé qui cause la mort de 50% des animaux traités) n'est désormais plus requis. Plus récemment, les compagnies pharmaceutiques ont démontré que réaliser des études de toxicité aiguë par dose unique sur animal n'est pas un préalable indispensable à la première administration d'un nouveau composé à l'homme, car d'autres moyens permettent d'obtenir ces mêmes informations. Les procédures internes reflètent déjà ceci par une diminution du recours à ce type de test. Néanmoins, cette obligation doit encore être retirée officiellement de la législation pour ne plus être de rigueur dans la procédure d'autorisation de mise sur le marché des nouvelles substances.

Les réglementations pharmaceutiques européennes et nationales fixent des obligations réglementaires spécifiques en matière de sécurité, qualité et efficacité; elles ne peuvent, à l'heure actuelle, être respectées qu'avec les résultats d'études réalisées sur animaux. Les exigences en termes de sécurité et de réglementation sont en constant remaniement, ce qui se traduit malheureusement souvent par un durcissement de ces exigences.

En contrepartie, la législation européenne protégeant les animaux de laboratoire fixe des standards très élevés. Tout durcissement de ces standards doit être justifié par une amélioration tangible du bien-être animal qui ne compromet pas l'accès des patients à des traitements essentiels. L'établissement de standards excessifs serait préjudiciable. Par exemple, interdire l'utilisation des primates non humains en Europe ne stopperait pas ce type de recherches, mais conduirait à les mener dans des pays où l'Europe n'a pas d'autorité pour influencer les standards de protection et d'utilisation des animaux.

Une sur-réglementation entraverait sévèrement la recherche et le développement de nouveaux médicaments en Europe. En effet, sur les 10 années ou plus nécessaires au développement d'un nouveau médicament, la part dévolue aux recherches précliniques impliquant l'animal est faible mais néanmoins décisive. Conduire ces études hors Europe équivaldrait à perdre la forte valeur ajoutée du processus de Recherche et Développement. Ceci se traduirait par un affaiblissement de la recherche fondamentale européenne, une délocalisation des emplois de recherche, et la conduction de recherches non soumises à la rigueur des réglementations européennes.



De nouvelles pistes d'alternatives?

Les méthodes alternatives sont appelées à jouer un rôle croissant dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments. Les avancées scientifiques et technologiques génèrent un choix toujours plus large de méthodes permettant d'améliorer, réduire et remplacer l'utilisation des animaux. Des mécanismes sont mis en place pour accélérer l'approbation réglementaire des alternatives destinées à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité, et veillent à une standardisation à plus grande échelle de ces exigences.

Actuellement, il n'est cependant pas envisageable de se passer des animaux pour développer des médicaments. Les souris et les rats contribuent au développement de cellules souches ayant le potentiel de réparer la moelle épinière ou le cœur. Le travail mené sur les souris donne l'espoir d'administrer un jour l'insuline par voie orale ou par inhalation dans le traitement des diabètes de type 1. D'autres études impliquant la souris visent à développer des inhibiteurs d'angiogenèse pour traiter certaines formes de cancers ou de cécités, ainsi que des thérapies géniques pour soigner les dystrophies musculaires. Des souris et des singes (principalement des macaques) permettent le développement de vaccins anti-paludéens.



En plus des besoins récurrents non rencontrés dans le traitement des maladies existantes, de nouvelles maladies continuent à apparaître.

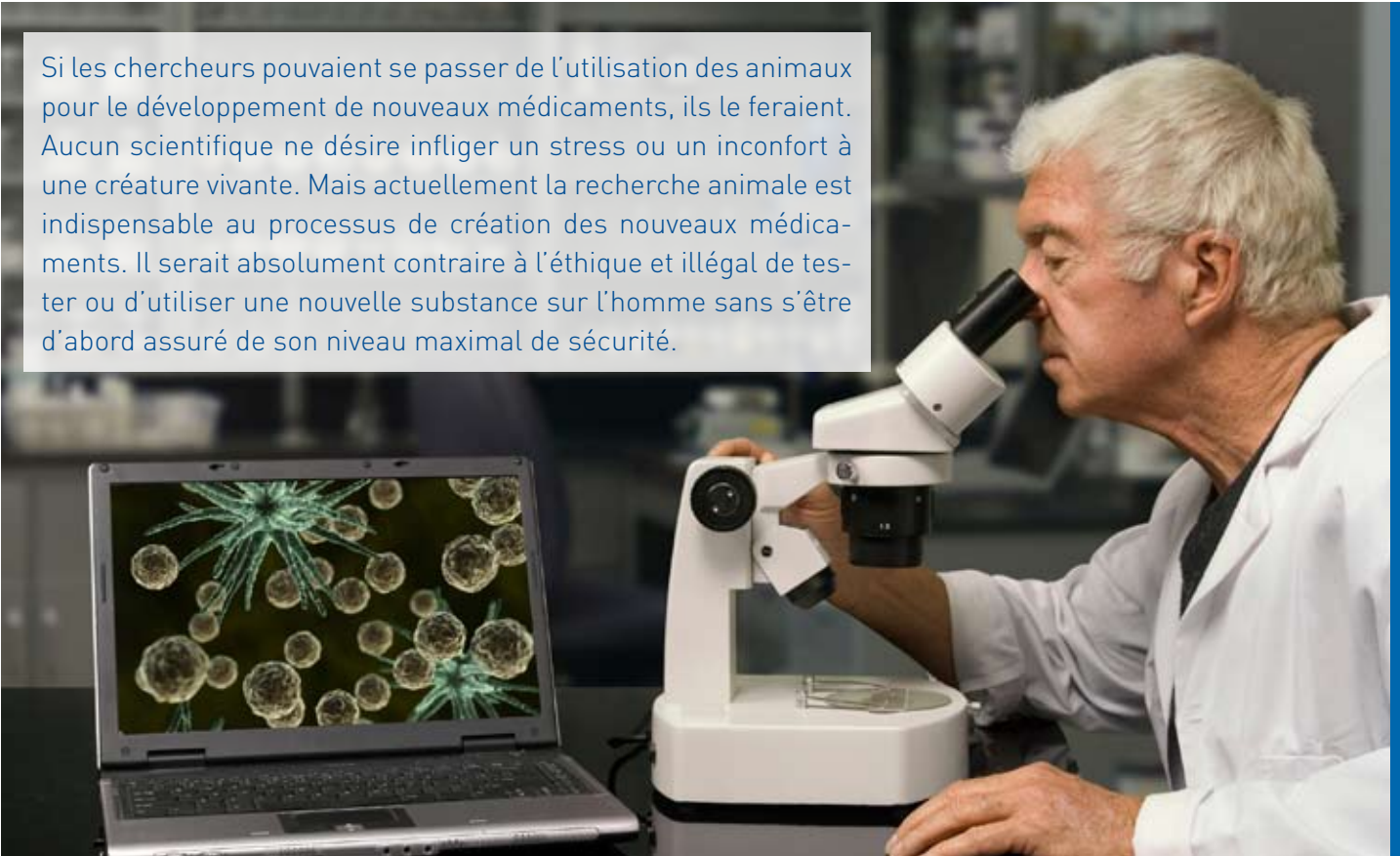
En attendant, les pressions pour disposer de traitements toujours plus sûrs tendent à renforcer et élargir les exigences en matière de sécurité. Chaque lot de vaccins doit encore obligatoirement être testé avant sa mise sur le marché. Dans bien des cas, ces tests doivent être réalisés sur des animaux vivants. Par conséquent la nécessité d'utiliser les animaux a aussi une connotation légale.

Les activités de recherche ne visent pas un but unique et ultime mais s'attachent à des questions multiples et évolutives. Cet état de chose ne permet pas de présager si les nouveaux développements ne participeront pas à augmenter nos besoins en animaux dans les procédures de tests. Des avancées biotechnologiques extraordinaires ont rendu possible la création d'animaux génétiquement modifiés conçus expressément pour des procédures de tests spécifiques. Les animaux transgéniques sont des modèles utiles et très demandés, particulièrement en recherche fondamentale, et surtout depuis le séquençage du génome humain. Tous les gènes humains ont maintenant été identifiés mais leur fonction reste le plus souvent obscure. Les souris génétiquement modifiées peuvent aider à élucider leur rôle car de nombreux gènes humains ont une forme similaire chez la souris. Ces mêmes technologies ouvrent la perspective de nouvelles générations de thérapies cellulaires et géniques.

La disponibilité de ces techniques crée des opportunités pour une nouvelle génération de recherche apte à faire face au renouvellement incessant des défis tels que le cancer, le sida, et les maladies cardiovasculaires. Ces considérations combinées génèrent un besoin en animaux d'expérience en recherche fondamentale et appliquée ou en tests de sécurité.

L'inévitable dilemme

Si les chercheurs pouvaient se passer de l'utilisation des animaux pour le développement de nouveaux médicaments, ils le feraient. Aucun scientifique ne désire infliger un stress ou un inconfort à une créature vivante. Mais actuellement la recherche animale est indispensable au processus de création des nouveaux médicaments. Il serait absolument contraire à l'éthique et illégal de tester ou d'utiliser une nouvelle substance sur l'homme sans s'être d'abord assuré de son niveau maximal de sécurité.

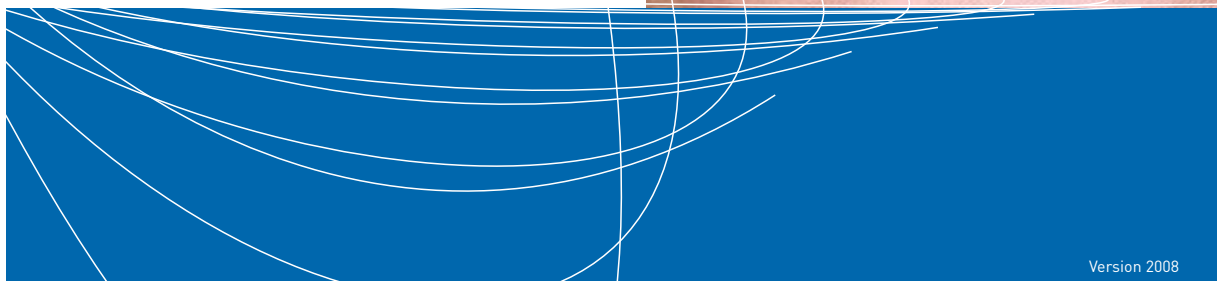


Les scientifiques, les instances réglementaires, l'industrie et la société en général se trouvent ainsi confrontés à un dilemme éthique: peut-on justifier le recours à l'animal par l'espoir d'une avancée médicale? Un consensus se dégage pour l'instant au sein de la société: ce recours est justifié lorsqu'il est indispensable et à condition de réduire à un minimum toute souffrance éventuelle.

La science, parce qu'elle touche au fondement de la vie, génère à chaque fois qu'elle progresse de nouvelles questions de nature éthique. Lorsque des méthodes alternatives efficaces sont développées et validées, elles devraient être employées. Néanmoins, avant de pouvoir être utilisées de façon effective, elles doivent être validées par les instances réglementaires.

L'industrie, mais aussi les chercheurs, réévaluent en permanence l'équilibre entre le développement de nouveaux médicaments et le développement de méthodes alternatives à la recherche animale.

Au fur et à mesure qu'elle progresse, la science dévoile autant d'opportunités que de nouveaux défis, aboutissant à la création de nouveaux médicaments et aussi de nouvelles méthodes de recherches, en ce compris des alternatives à l'expérimentation animale. Certaines de ces nouvelles pistes peuvent conduire à diminuer le recours à l'animal alors que d'autres peuvent impliquer d'utiliser l'animal d'une nouvelle manière. La réflexion menée autour de ce dilemme implique tous les acteurs directs de l'industrie pharmaceutique, mais aussi la société au sens large: chacun doit jouer un rôle actif dans l'évaluation des meilleures solutions à lui apporter.



166 Chaussée de La Hulpe
1170 Bruxelles
Fax: +32 (0)2 661 91 99
info@pharma.be

www.pharma.be

Version 2008