

Animal Welfare Report 2014

L'industrie
pharmaceutique
pratiquant
la recherche en Suisse



Mentions légales

4^e édition, publiée en 2014 par

Interpharma

Association des entreprises pharmaceutiques suisses
pratiquant la recherche

Petersgraben 35

Case postale

4009 Bâle

Téléphone +41 (0)61 264 34 00

E-mail info@interpharma.ch

Equipe rédactionnelle Interpharma:

Sara Käch, Carolin Lorber

Deutschsprachiges Original verfügbar

Available in English

© Interpharma, 2014 Bâle

Reproduction souhaitée avec indication de la source



Joachim Eder

Conseiller aux Etats et président
de la fondation Recherches 3R

Avant-propos Il y a un peu plus de quatre ans, l'industrie pharmaceutique suisse pratiquant la recherche adoptait une charte commune pour la protection des animaux de laboratoire. Le présent rapport annuel témoigne des efforts et de la volonté de créer et de respecter des normes ambitieuses en matière de bien-être animal pendant l'élevage et l'hébergement des animaux ainsi qu'au cours des essais biomédicaux et toxicologiques. Ce faisant, il ne s'agit pas seulement d'imposer les prescriptions légales minimales. Au contraire, les entreprises s'engagent à améliorer continuellement la protection des animaux et à informer le public de manière transparente des progrès accomplis. L'idée fondamentale qui sous-tend la charte est le principe des 3R. On le sait, les 3R visent à structurer les essais sur animaux de telle sorte qu'ils soient pertinents mais ménagent autant que possible les animaux, que leur nombre soit limité au minimum véritablement indispensable, ainsi qu'à élaborer, encourager et employer autant que possible des méthodes substitutives.

La fondation Recherches 3R s'investit depuis près de trente ans pour la recherche dans le domaine des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, ce en finançant des projets de recherche et en diffusant activement les principes des 3R. Elle soutient en priorité des projets de recherche sur de nouvelles méthodes ou visant à perfectionner des méthodes connues, promettant des améliorations dans le sens des 3R par rapport à la pratique actuelle de l'expérimentation animale. Interpharma soutient la fondation depuis le début en tant que partenaire de la Confédération et des représentants de la protection des animaux. A l'avenir, la fondation entend poursuivre ses activités et soutenir le renforcement de l'engagement au niveau national dans le domaine de la recherche sur les 3R.

Par sa charte, son rapport annuel et son engagement pour la fondation Recherches 3R, l'industrie pharmaceutique suisse pratiquant la recherche entre en dialogue sur la thématique de l'expérimentation animale avec le public et les diverses parties prenantes, par exemple les milieux universitaires ou les organisations de protection des animaux. La communication transparente et la constitution de groupes de travail et de réseaux interdisciplinaires sont non seulement le signe d'une volonté commune, mais aussi un soutien au processus visant à améliorer continuellement et durablement la situation des animaux de laboratoire. Tout ceci bénéficie au bout du compte à la fois aux humains et aux animaux. C'est pourquoi je suis très reconnaissant aux responsables pour leur engagement et leur soutien.

Animal Welfare Report «Dans les 10 articles de la Charte sur la protection des animaux, nous nous engageons à appliquer les critères légaux et éthiques les plus rigoureux. Au dixième article, nous nous engageons à publier chaque année un rapport sur les progrès réalisés dans le cadre de cette Charte.»

Introduction L'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche s'efforce de découvrir de nouveaux traitements et médicaments pour les patient-e-s. Pour la représentation de ses intérêts communs, elle s'est regroupée dans l'association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche (Interpharma).

La recherche et le développement apportent des contributions importantes à l'amélioration des soins médicaux. Grâce aux nombreuses innovations de ces dernières décennies, l'industrie pharmaceutique a pu mettre à disposition de meilleurs produits et de meilleures prestations pour le diagnostic et le traitement des maladies. Les entreprises membres d'Interpharma ont des priorités de recherche très variées: certaines mettent l'accent sur les grands défis médicaux comme le cancer, les troubles du système nerveux central (démences, maladie de Parkinson), les maladies du système immunitaire (rhumatismes, sclérose en plaques), les troubles métaboliques (diabète), les maladies infectieuses (VIH, hépatite), les problèmes cardiovasculaires ou les maladies des voies respiratoires. D'autres se focalisent sur les maladies rares ou sur celles représentant surtout un problème de santé dans les pays du tiers-monde.



Dans le cadre de la recherche, un recours approprié aux animaux permet d'observer des processus fondamentaux, tant dans l'organisme sain que dans l'organisme malade, et contribue à garantir la fiabilité et l'efficacité des médicaments. Les entreprises membres d'Interpharma se sont fixé pour objectif de traiter cette partie de la recherche avec la plus grande responsabilité et de veiller à ce que la protection des animaux réponde aux exigences les plus rigoureuses.

C'est la raison pour laquelle toutes les entreprises membres d'Interpharma utilisant des animaux pour la recherche en Suisse se sont engagées en juin 2010 à respecter une Charte pour la protection des animaux dans l'ensemble de leurs établissements de recherche. L'objectif principal est d'améliorer constamment le bien-être animal par des efforts communs. A travers cette Charte, toutes les entreprises membres ont aussi approuvé l'élaboration d'un rapport annuel dans lequel elles informent sur les objectifs qu'elles visent et sur ceux qu'elles ont atteints. Ce rapport est le quatrième depuis la signature de la Charte, il atteste des efforts multiples et continus déployés par l'industrie pharmaceutique pour avoir un comportement responsable vis-à-vis des animaux dans la recherche.



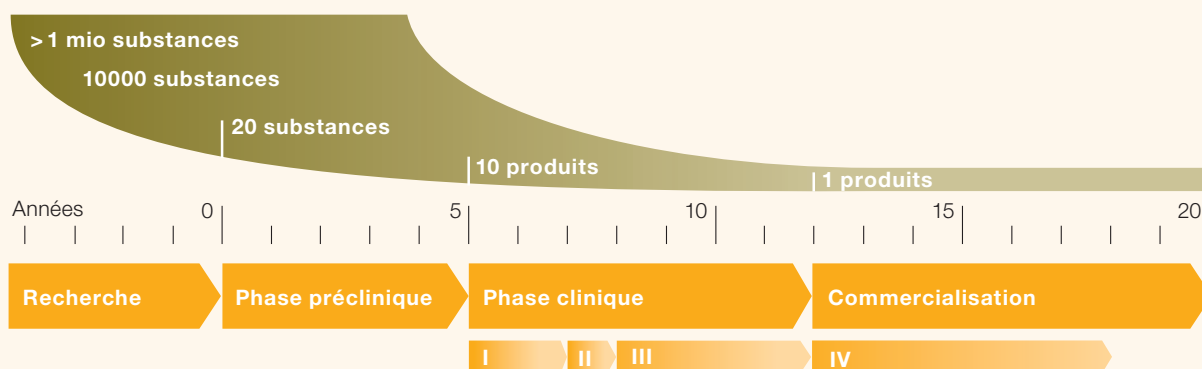
Le long cheminement pour aboutir à un nouveau médicament

Sur le long chemin vers de nouveaux produits destinés au bien-être des patient-e-s, dans de nombreux cas, les essais sur et avec des animaux restent indispensables.* Même les technologies les plus modernes ne peuvent pas encore reproduire de manière entièrement satisfaisante les interactions entre les organes et les systèmes organiques dans un organisme vivant. Pour comprendre les mécanismes pathologiques, développer de nouveaux traitements et les contrôler, la recherche sur l'animal est donc encore indispensable actuellement.

Sans ce fondement essentiel de la recherche et du développement, les patients et la société seraient aujourd'hui privés de bon nombre de médicaments et de traitements. L'aperçu ci-après récapitule le long cheminement qui permet d'aboutir à un nouveau médicament susceptible d'obtenir une autorisation de mise sur le marché et indique comment les animaux sont utilisés de manière ciblée pour la recherche aux différentes phases de développement (pré)clinique.

* Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments et de l'évaluation des risques chimiques, les essais sur animaux sont souvent rendus obligatoires par des directives internationales visant à évaluer les éventuels risques pour l'être humain et l'animal (voir directives de l'ICH; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Ces directives s'appliquent aussi bien en Suisse qu'en Europe, aux Etats-Unis et au Japon.

La genèse d'un médicament et l'utilisation des animaux pour la recherche



Phase préclinique

Recherche chimique et biologique

- Synthèse de la substance active
- Preuve de l'efficacité dans des systèmes cellulaires et/ou chez l'animal
- Pharmacologie et pharmacocinétique chez l'animal (effets de la substance active)

Développement préclinique

- Essai de tolérance chez l'animal pouvant aller jusqu'à trois mois
- Tératologie (exclusion de malformations du fœtus chez l'animal)
- Fabrication de la substance active
- Mise au point des formes galéniques appropriées

Phase clinique I

- Pharmacologie et pharmacocinétique chez l'homme (effets de la substance active)
- Effet sur des volontaires sains
- Fabrication de la substance active en grandes quantités

Phase clinique II

- Pharmacologie et pharmacocinétique chez le patient (modifications chimiques de la substance active dans l'organisme)
- Effet sur un petit nombre de malades sélectionnés
- Fertilité (effet sur la reproduction animale)
- Tolérance sur six, douze mois et plus chez l'animal

Phase clinique III

- Effet sur un plus grand nombre de malades, dans des conditions proches de la pratique
- Exclusion d'un effet cancérogène après une utilisation prolongée chez l'animal
- Paramètres de mise sur le marché
- Mise au point des formes galéniques définitives
- Production de la substance active en vue de sa mise sur le marché

Phase clinique IV

- Après mise sur le marché: essais cliniques supplémentaires ciblés en cas de besoin
- Surveillance du médicament dans la pratique médicale
- Relevé et analyse des effets secondaires

Article 1 «Nous nous engageons à appliquer et à encourager activement le principe des 3R* (Réduire, Réformer et Remplacer les études animales), notamment en matière de recherche, de développement et de mise en œuvre de méthodes et de techniques conçues pour remplacer les expériences sur animaux, réduire le nombre d'animaux utilisés et atténuer la souffrance et le stress des animaux de laboratoire.»

Le concept 3R a été élaboré par Russel et Burch en 1959.
www.forschung3r.ch
www.nc3rs.org.uk

«CRACK IT» de NC3Rs

NC3Rs (National Center of Replacement, Refinement, Reduction of Animals in Research) est une organisation indépendante, entièrement financée par le gouvernement britannique, qui encourage des activités scientifiques dans le domaine des 3R. Dans le cadre du programme «CRACK IT», l'organisation entend depuis quelques temps relever un nouveau défi: des chercheurs de l'industrie publient un appel sur le site de NC3Rs, par exemple pour une nouvelle méthode alternative. Des groupes universitaires étudiant cette question scientifique peuvent alors déposer une demande de financement de leur projet auprès de NC3Rs.

Une entreprise membre d'Interpharma en Suisse s'est penchée sur l'étude et la mise en évidence de toxicités rénales dans des modèles cellulaires et a ensuite été chargée de l'évaluation des requêtes de projets déposées. Si le projet aboutit, les modèles *in vitro* pourraient être utilisés pour l'élaboration de médicaments.

Programme COST

Le projet SALAAM (Sharing Advances on Large Animal Models) a lieu dans le cadre du programme COST (European Cooperation in Science and Technology) encouragé par l'UE et il consiste à mettre en place un réseau européen d'experts pour des modèles plus fiables utilisant de grands animaux en médecine translationnelle. Une entreprise membre a déposé un sous-projet d'éthique en coopération avec le Centre suisse de toxicologie humaine appliquée de l'Université de Bâle. Ce projet intitulé EFRA (Developing and Sharing an Ethics Frameworks for Advances in Research with Animals) porte spécifiquement sur des questions d'éthique dans le domaine des essais (pré)cliniques et des contrôles d'innocuité réglementaires impliquant de grands animaux (cochons, petits ruminants tels que moutons et chèvres, lapins). Le projet est conçu sur cinq ans et entend mettre en place un réseau d'experts de différentes disciplines scientifiques, du domaine universitaire, d'institutions publiques et d'entreprises privées dans le but de développer les 3R pour les grands animaux.

Prix et groupes de travail 3R

En plus des Prix 3R régulièrement décernés dans les entreprises membres, une entreprise membre a également mis en place un groupe de travail interdivisions et un groupe de travail 3R local interdépartements pour stimuler le développement des 3R.

L'une des entreprises membres a reçu 48 présentations de projets pour la dernière remise de prix, soit une croissance tout à fait réjouissante de 30%. Les lauréats ont été désignés dans trois catégories différentes: progrès scientifique, gestion du laboratoire/des soins aux animaux et chirurgie/méthodes/formation et techniques.

L'un des lauréats a élaboré un support sur mesure et un éclairage spécifique à DEL pour faciliter les injections intraveineuses sur un type de souris pigmentées chez lesquelles les injections sont difficiles à réaliser normalement. Grâce à cette méthode améliorée, les veines sont nettement mieux visibles et accessibles, ce qui réduit l'inconfort pour la souris pendant l'essai.

Un autre lauréat s'est penché sur un processus particulier d'imagerie permettant de visualiser et de quantifier l'apoptose (mort des cellules) dans des cultures cellulaires et des tumeurs de souris vivantes à l'aide d'une émission lumineuse. Cette méthode permet d'évaluer rapidement l'apoptose induite par les médicaments dans les cellules tumorales chez l'animal vivant. La mesure de la lumière est un moyen simple de tester des médicaments à différents moments sur le même animal afin de déterminer quel médicament ou quelle combinaison de médicaments induit la plus forte apoptose *in vivo*.

Une autre entreprise membre décerne un prix pour chacune des trois catégories 3R. Dans le domaine de la réduction, le lauréat était un chercheur en oncologie. Les travaux récompensés portaient sur les PDX (Patient-Derived Tumor Xenografts), c'est-à-dire la greffe d'échantillons cancéreux de patients sur des souris immunodéficientes. Les chercheurs ont utilisé ces animaux pour faire des essais cliniques sur la souris permettant un screening de substances *in vivo* à grande

échelle sur un petit nombre d'animaux. Ce modèle a permis de réduire de manière significative le nombre de souris requises: de plus de 400 à tout juste 56 par rapport aux essais pharmacologiques classiques, le résultat restant tout aussi fiable.

Un projet utilisant des techniques d'imagerie a reçu un prix dans la catégorie refinement (amélioration) pour l'utilisation de l'IRM dans le but d'améliorer un modèle de petits rongeurs pour la fibrose pulmonaire. L'utilisation de l'IRM a permis à l'équipe de recherche d'évaluer des phénomènes pulmonaires de manière non invasive lors de la respiration spontanée des animaux. Ceci réduit les contraintes dues à l'anesthésie, permet de supprimer l'intubation et la trachéotomie, de sorte que le modèle est moins invasif dans l'ensemble tout en restant efficace.

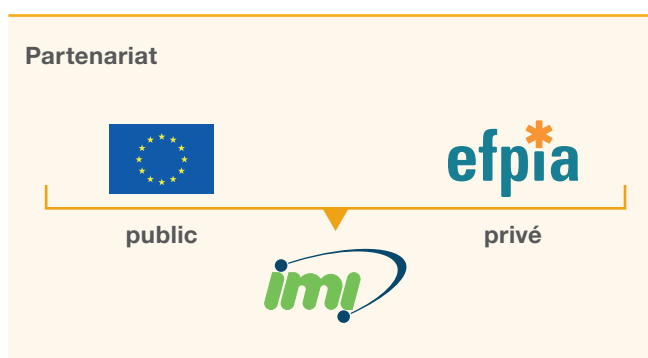
Dans la catégorie remplacement, un projet a été récompensé pour des travaux exceptionnels visant à remplacer les animaux par des tests sur des tissus humains dans des essais précli-

niques translationnels. En utilisant des coupes précises de tissus humains, l'équipe de recherche est parvenue à évaluer le risque cardio-vasculaire potentiel pour l'être humain dans une substance en développement. L'utilisation d'explants de vaisseaux sanguins humains *in vitro* a permis de faire des évaluations chez l'être humain, ce qui accroît la pertinence des données et évite complètement l'utilisation d'animaux dans ce domaine.

IMI – Innovative Medicine Initiative

Cette initiative représente le plus grand partenariat public-privé au monde dans le domaine des sciences de la vie. Elle vise à élaborer la prochaine génération de vaccins, médicaments et traitements, par exemple de nouveaux antibiotiques. En coopération avec des entreprises, des universités, des laboratoires publics, de petites et moyennes entreprises (PME) novatrices, des groupes de patients et les autorités de régulation, il s'agit de trouver de nouveaux traitements et d'assurer l'avenir de la compétitivité internationale de l'industrie pharmaceutique





européenne. IMI 1 a été mise en place et dotée d'un budget de 2 milliards d'euros pour la période 2008-2017. IMI 2, conçue pour la période 2014-2024, a été dotée d'un budget encore plus important: 3.276 milliards d'euros. L'UE va contribuer à hauteur de 1.638 milliard d'euros provenant du programme cadre de l'UE pour la recherche et l'innovation «Horizon 2020». L'EFPIA, l'organisation faîtière européenne de l'industrie pharmaceutique, s'est engagée à hauteur de 1.425 milliards d'euros sous forme de prestations matérielles.

Pour ce qui est du choix des thèmes des programmes de travail de l'IMI, les aspects 3R ont joué un rôle dans la planification du programme. Dans le cas de projets portant sur l'évaluation clinique de la sécurité pharmaceutique ou par exemple d'un projet sur le diabète étudiant les complications vasculaires de la maladie, la nécessité de nouveaux modèles animaux ou *in silico* a été soulignée et la réduction du nombre d'animaux ainsi obtenue a été tout particulièrement communiquée. Les deux projets présentés ci-après permettent d'illustrer comment les aspects des 3R sont pris en compte dès la planification du programme.

Exemples de projets IMI

eTOX Ce projet rassemble treize entreprises pharmaceutiques, dont plusieurs membres d'Interpharma, onze groupes de travail universitaires et six petites et moyennes entreprises. Le projet est doté d'un budget total de 18.7 millions d'euros et se poursuit jusqu'en 2017. L'objectif du projet eTOX est de développer des stratégies et méthodes innovantes et de nou-

veaux outils informatiques afin d'améliorer les prédictions de toxicité de nouveaux médicaments candidats. L'épine dorsale du projet sera une banque de données contenant les données de toxicité préclinique des treize entreprises pharmaceutiques participant au projet, ainsi que la saisie de données toxicologiques de haute qualité accessibles au public. L'accès à ces données et leur analyse devraient permettre de prédire, à tout le moins avec une certaine probabilité, si une structure chimique risque de s'avérer toxique pour un organe spécifique. Les profils toxicologiques de nouvelles entités moléculaires pourraient ainsi être mieux déterminés à un stade précoce du développement du médicament. Des résultats toxicologiques fiables à un stade précoce relèveraient non seulement la qualité des médicaments candidats, mais assureraient aussi un moindre taux d'abandon au cours des phases subséquentes. Par conséquent, les études sur des animaux ne seraient conduites que pour des substances encore mieux optimisées, réduisant ainsi de manière générale le nombre d'animaux nécessaires pour les essais précliniques.

StemBANCC est un partenariat réunissant vingt-trois institutions universitaires et dix entreprises pharmaceutiques. Initié par une entreprise membre et dirigé par l'Université d'Oxford, le projet est l'un des plus importants de l'IMI, avec un budget de 55.6 millions d'euros. Le projet est conçu sur cinq ans, jusqu'en 2017. L'objectif du projet StemBANCC est de générer et de caractériser 1500 lignées de cellules souches pluri-potentes humaines induites (cellules iPS) de qualité élevée, dérivées de 500 patients, en tant qu'outils de recherche pour la découverte de substances actives. Les cellules iPS seront utilisées pour élaborer des modèles de maladies humaines *in vitro*, afin d'accélérer le développement de médicaments à un stade précoce. Les lignées cellulaires seront mises à la disposition des chercheurs pour étudier un large éventail de maladies, par exemple des troubles du système nerveux périphérique, du système nerveux central, des troubles neurologiques et le diabète. Le projet étudiera aussi l'utilisation des cellules iPS humaines dans des tests toxicologiques, par la génération de cellules hépatiques, cardiaques, nerveuses et rénales. Actuellement, de nombreux médicaments échouent

plutôt tardivement au cours du processus de développement, parce que les tests utilisés aux stades précoces du développement ne sont pas toujours assez précis. Les lignées cellulaires aideront à améliorer et accélérer le processus de développement des substances actives, à réduire le nombre d'évaluations de la toxicité sur des animaux et permettront aux patients de bénéficier de médicaments plus efficaces et plus sûrs.

Plates-formes de travail et d'échanges

EPAA La plate-forme EPAA (European Platform for Alternative Approaches to Animal Testing) est également activement soutenue par les membres d'Interpharma. Dans le cadre d'un partenariat entre la Commission européenne et différents secteurs de l'industrie, elle vise l'échange des connaissances et des ressources pour améliorer ainsi le développement et la validation de méthodes d'expérimentation ne recourant pas aux animaux. La neuvième conférence annuelle qui s'est tenue en novembre 2013 portait sur l'amélioration des prédictions par les tests de sécurité. Elle était intitulée: «Plus de sécurité prédictive scientifique: une chance pour la compétitivité et l'innovation dans l'UE?»

CAAT Deux entreprises membres d'Interpharma sont représentées, tant au sein du comité directeur européen qu'au sein du comité américain du CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing). De plus, plusieurs spécialistes des entreprises membres d'Interpharma y apportent leur expertise en participant activement aux différents projets du CAAT. Le CAAT encourage le développement et la validation de méthodes alternatives dans le domaine de la recherche et de la sécurité d'emploi des médicaments ainsi que dans la formation.

En coopération avec le CAAT-Europe, un atelier ISTNET (International Stakeholder Network for creating a Developmental Neurotoxicity Testing Roadmap) s'est tenu en janvier 2014 à l'Institut de pharmacologie et de toxicologie de l'Université de Zurich. Cette manifestation a marqué le point de départ d'une discussion entre scientifiques de hautes écoles, d'autorités de surveillance et de l'industrie afin de définir les

exigences à poser aux méthodes de tests *in vitro* dans le domaine de la neurotoxicité (NT) et de la neurotoxicité développementale (DNT) pour la régulation. Le but est de focaliser les activités de recherche sur les exigences en matière de régulation de manière à trouver rapidement des méthodes de test *in vitro* valables. A cet effet, un dialogue constructif a été lancé avec des experts des milieux chargés de la régulation, des spécialistes du développement de tests et des usagers potentiels afin d'intégrer d'emblée aux nouveaux développements les exigences définies.

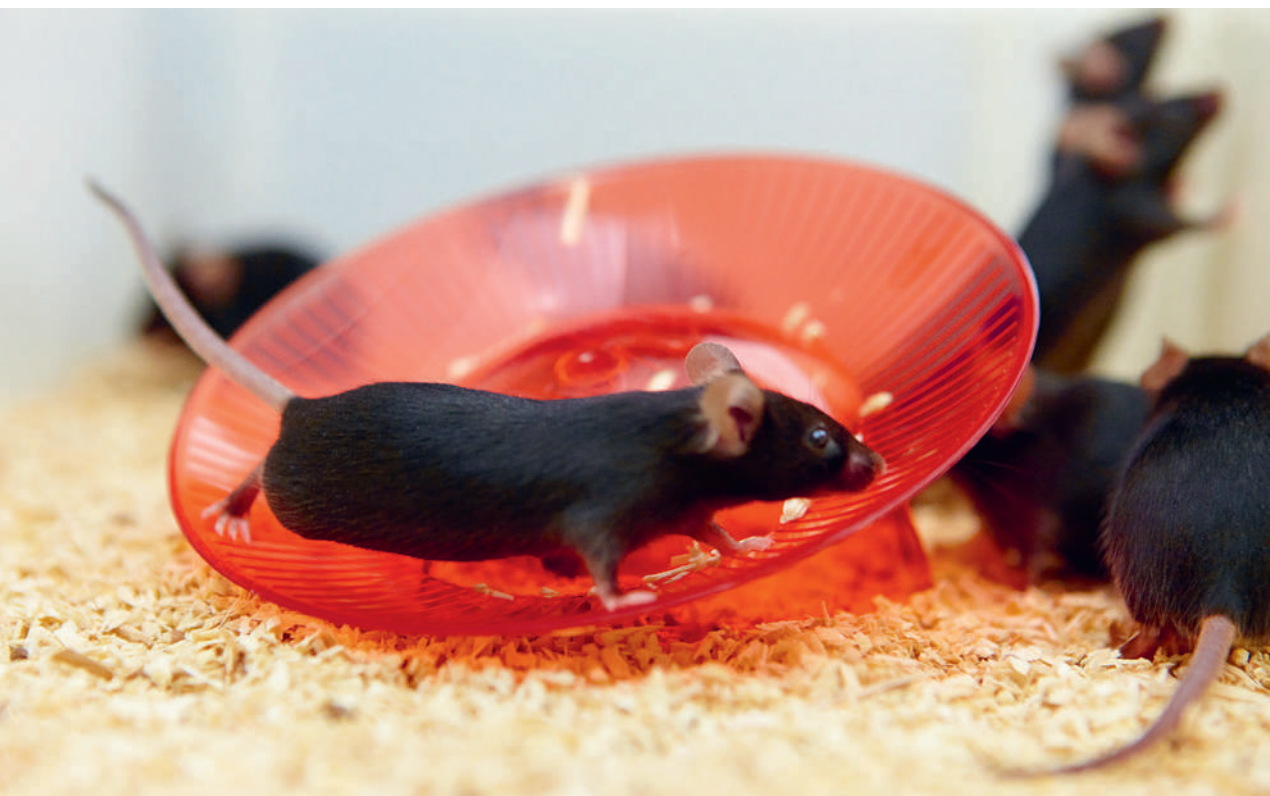
La fondation Recherches 3R soutient depuis 1987 la recherche de meilleures méthodes ou d'alternatives à l'expérimentation animale. Depuis le début, elle est financée à parts égales par la Confédération et Interpharma. Elle est dirigée par un Conseil de fondation indépendant. Au cours des vingt-sept dernières années, la fondation a soutenu environ 138 projets de recherche à hauteur de quelque 18 millions de francs au total, sélectionnés sur environ 450 requêtes déposées. Ces projets ont été évalués et accompagnés par un comité d'experts hautement qualifiés. Les montants accordés le sont sous la condition que les résultats du projet soient publiés dans des publications reconnues et mis ainsi à la disposition d'autres chercheurs. Un indicateur important du succès des activités de la fondation, et donc d'une plus grande sensibilité pour la recherche sur des méthodes alternatives, est que le nombre de projets de bonne qualité soumis chaque année augmente régulièrement depuis plusieurs années. Le site Internet de la fondation présente une liste ainsi qu'une description détaillée de tous les projets soutenus.

Fort heureusement, le concept 3R est de plus en plus pris en compte dans la recherche. D'après la statistique suisse des expériences sur animaux, le nombre total d'animaux utilisés a régulièrement diminué, passant de près de deux millions en 1983 à 590245 en 2013, soit un recul de plus de 60% pendant cette période. La fondation a contribué à cette évolution.

Article 2 «Nous nous engageons à garantir à nos animaux de laboratoire des conditions d'hébergement et de soin de pointe et de haute qualité et à nous efforcer d'améliorer continuellement ces conditions.»

Directive UE Avec le concours de représentants d'Interpharma et de ses membres au sein du groupe de travail de l'EFPIA pour la protection des animaux, des impulsions sont données à l'échelle européenne pour des normes de protection des animaux élevées. Depuis 2010, ce groupe européen est dirigé par une représentante d'une entreprise membre d'Interpharma. La participation active à la mise en œuvre de la directive UE 2010/63 dans les vingt-huit Etats membres de l'Union européenne constitue l'une des tâches primordiales de ce groupe. Il s'investit aussi en faveur d'un échange franc et d'une bonne collaboration avec d'autres organisations qui s'engagent pour la recherche dans le domaine des 3R. Le groupe de travail de l'EFPIA se compose de spécialistes des secteurs suivants: toxicologie, pharmacologie, éthique, droit, affaires publiques et protection des animaux, mais aussi d'observateurs du monde universitaire et des pouvoirs publics.

Degrés de gravité Des chercheurs issus du monde universitaire ainsi que des représentants des entreprises membres d'Interpharma participent à la révision des directives suisses relatives aux degrés de gravité. Ces directives suisses ont servi de modèle à la mise en œuvre des directives de l'UE. La révision des directives suisses est actuellement encore en cours.



Article 3 «Nous nous engageons à développer et à encourager l'éducation et la formation de tous les employés et collaborateurs qui travaillent avec les animaux.»

IQ Consortium – IQ 3Rs Leadership Group Différentes entreprises membres d'Interpharma font aussi partie de l'IQ Consortium et contribuent au groupe dirigeant du consortium «3Rs Leadership Group». L'IQ 3Rs a été fondé pour promouvoir le partage et l'intégration de pratiques scientifiques de haute qualité afin de faire progresser la réduction, l'amélioration et le remplacement des animaux utilisés dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments, vaccins, dispositifs médicaux et produits de santé pour les humains et les animaux. Des contacts officiels ont été établis avec Interpharma par l'intermédiaire du groupe de travail «European Liaison Working Group» du «3Rs Leadership Group» de l'IQ Consortium.

Le «3Rs Leadership Group» de l'IQ Consortium favorise l'échange de savoir-faire 3R et la volonté mutuelle de partager les connaissances pertinentes pour les 3R, ainsi que la conviction, basée sur l'intérêt mutuel, que des buts similaires sont poursuivis aux Etats-Unis et en Europe. Le «3Rs Leadership Group» recherche des collaborations apportant une valeur ajoutée pour tous. Les activités récentes incluent par exemple:

- le cofinancement de la conférence de partage 3R «Paving the Path to Regulatory Acceptance and Alternative Methods» en février avec la NJABR (New Jersey Association of Biomedical Research);
- l'organisation commune avec la NJABR d'un webinaire 3R au printemps et en automne. Ce webinaire esquisse les principes de base des 3R et souligne leur importance pour l'expérimentation animale dans le cadre de la recherche sur des substances actives et du développement de médicaments;
- la direction et l'organisation de la session «Efficacité et contrôle de sécurité des médicaments et des biomédicaments» lors du neuvième «World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences» à Prague du 24 au 28 août.

Formation continue Toutes les entreprises membres offrent des possibilités de formation continue, dont certaines sont légalement prescrites. Une entreprise membre propose par exemple chaque année en Suisse une à deux journées de formation continue officiellement reconnues, permettant ainsi aux personnes impliquées dans l'expérimentation animale d'effectuer les formations légalement prescrites. Une partie de cette formation comprend des thèmes du domaine des 3R, par exemple la présentation des contributions soumises pour le prix 3R. Au nombre des intervenants, on trouve des représentants de l'Office vétérinaire cantonal, ce qui assure l'information des participants sur l'état actuel de la législation ainsi que sur les thèmes importants pour la Commission sur l'expérimentation animale. Dans le cadre de l'une de ces séances de formation continue, Interpharma a présenté pour la première fois les activités de l'association dans le domaine de la communication et des coopérations. Les collaborateurs de l'entreprise membre avaient la possibilité d'obtenir des renseignements de première main sur les activités d'Interpharma dans le domaine du bien-être des animaux et sur les divers groupes de travail.

Article 4 «Nous nous engageons à obliger contractuellement nos partenaires externes à respecter ces standards élevés de bien-être animal lorsqu'ils effectuent des études avec des animaux pour notre compte ou nous fournissent des animaux.»

Entreprises partenaires et filiales Les institutions de recherche réalisant des essais sur l'animal sur mandat d'entreprises membres d'Interpharma, ainsi que les entreprises partenaires et les filiales, doivent s'engager à respecter les directives techniques et les critères éthiques prescrits.

Audits dans le monde Les entreprises membres d'Interpharma réalisent des audits réguliers avec des partenaires de recherche externes tout autour du globe. Ces audits ne sont pas seulement destinés à aligner les critères et à en assurer le respect, mais aussi à accroître les capacités et le savoir-faire sur des marchés où la législation sur la recherche impliquant des animaux est insuffisante voire totalement absente.



•
 Les audits dans le contexte de la Charte pour la protection des animaux comprennent des procédures et/ou des processus (de contrôle) établis afin d'assurer l'observance des ensembles de conditions pour l'hébergement, les soins et la manipulation des animaux ainsi qu'en ont convenu les signataires de la Charte. Ces ensembles de conditions se basent sur le niveau minimal des normes légales de la protection des animaux tel que fixé par l'US Animal Welfare Act étendu à tous les vertébrés (AW Act 1966/2007 [9 USC §3]), le Guide américain des soins et de l'utilisation des animaux de laboratoire et des animaux agricoles y compris tous les vertébrés (US Guides for the Care and Use of Laboratory and Agricultural Animals [FASS, 1999]). Ces guides sont basés sur l'Animal Welfare Act et sont appliqués par l'USDA (United States Department of Agriculture), l'APHIS (Animal and Plant Health Inspection Service), et l'Animal Care Agency (www.nal.usda.gov/awic/legislat/usdaleg1.htm). Interpharma audits: dans les pays où les exigences légales dépassent ce niveau, la norme minimale est adaptée en fonction.

Article 5 «Nous nous engageons à appliquer des systèmes d'audits* internes rigoureux, conçus pour assurer le respect des normes convenues de bien-être animal.»

Audit Les entreprises membres s'assurent du respect des critères de qualité définis dans le cadre de procédures individuelles dans leurs propres institutions de recherche dans le monde entier. Tous les critères contrôlés par les entreprises sont fixés par écrit et appliqués au niveau mondial.

Qu'est-ce qu'un audit?

Par audit, on entend le contrôle systématique et indépendant des données, des déclarations, des dossiers, des opérations et des prestations d'une entreprise pour un objectif donné. Dans chaque audit, l'auditeur examine, vérifie et évalue les documents qui lui sont remis et, sur cette base, formule son jugement qui est communiqué par le biais de son rapport d'audit. Afin d'assurer encore davantage le respect des critères de la protection des animaux, une entreprise membre a initié des visites fréquentes des laboratoires et dispositifs internes d'hébergement des animaux ainsi que des rencontres informelles fréquentes avec des personnes impliquées dans l'expérimentation animale.



Article 6 «Nous nous engageons à unir nos efforts pour auditer nos partenaires externes sur les normes de protection des animaux, et ceci à l'échelle internationale.»

Audits communs Ce groupe de travail vise à mener en commun des audits dans des entreprises d'élevage fournissant des animaux à des entreprises membres d'Interpharma. Les audits communs ont pour but d'identifier précocement des lacunes éventuelles dans le domaine de la protection des animaux chez des partenaires de recherche et de parvenir à des améliorations en partenariat. Cet échange est destiné à permettre la mise en œuvre optimale des exigences légales minimales ainsi qu'à améliorer et simplifier les efforts de mise en œuvre des 3R. Les listes de contrôle, prises de position et procédures ont été élaborées ensemble ces dernières années par les entreprises membres et sont maintenant achevées. En présence de deux à trois représentants de diverses entreprises membres, deux audits ont eu lieu jusqu'à présent cette année auprès d'éleveurs communs dans des pays étrangers européens. Un troisième audit est prévu pour le quatrième trimestre 2014. Les résultats des audits sont utilisés ensemble par les entreprises membres et traités confidentiellement.

Le processus d'audit est très complexe et requiert des connaissances approfondies de toutes les personnes impliquées au sujet de la législation et des exigences spécifiques à l'hébergement des animaux. Les documents nécessaires et la liste de contrôle sont envoyés à l'éleveur avant l'audit. Celui-ci peut ainsi répondre à l'avance à certaines questions et préparer les documents requis. Lors de l'audit proprement dit, qui dure en général deux jours sur place, le comité d'audit d'Interpharma inspecte les installations d'hébergement des animaux et rencontre les gardiens d'animaux ainsi que le vétérinaire. La liste de contrôle commune comprend environ 190 questions sur les domaines suivants:

- statut d'homologation spécifique au pays par l'office vétérinaire compétent;
- qualifications et diplômes des employés;
- manière dont les données sont récoltées;
- détails de l'élevage et de l'hébergement des animaux;
- manière dont les animaux sont nourris et abreuvés;
- informations sur l'hygiène, la lutte contre les parasites, le nettoyage des cages et le traitement des déchets;
- directives de soins vétérinaires, mesures prises en cas de maladie, dispositions de quarantaine;
- programmes relatifs à la santé et la sécurité des employés;
- plan en cas d'urgence ou de catastrophe;
- règlements relatifs au transport et à l'acquisition d'animaux de laboratoire;
- exigences spécifiques en fonction de l'espèce animale.

Le Plan CAPA (Corrective action, preventive action) qui est ensuite établi détaille les éventuels défauts dans les différents domaines et détermine la marche à suivre: délai pour les actions correctives, définition des personnes à contacter, formulation de recommandations, autres travaux de suivi à effectuer et nouvelle visite éventuelle.



Article 7 «Nous nous engageons à encourager, en sus des inspections régulières des pouvoirs publics, le développement de programmes externes et indépendants d'évaluation de nos normes de protection des animaux et de nos installations à l'échelle internationale.»

AAALAC

A ce jour, plus de 900 organisations, institutions et entreprises de 38 pays se sont fait certifier par l'AAALAC. Plusieurs sites d'entreprises membres d'Interpharma sont également certifiés par l'AAALAC et sont représentés au sein du Conseil d'administration (Board of Trustees) par un membre de la Fédération européenne (EFPIA). Depuis 2013, Interpharma occupe également un siège au conseil d'administration de l'AAALAC et peut ainsi exercer une influence directe, afin de faire progresser la stimulation de programmes indépendants de certification de la protection des animaux. Mais nos entreprises membres ne sont pas les seules à se faire inspecter par l'AAALAC; c'est souvent le cas aussi de leurs partenaires, qui s'efforcent de mettre en œuvre les critères requis, ce qui à son tour constitue l'une des bases d'une bonne collaboration entre les entreprises et du respect des critères de protection des animaux au sein des différentes entreprises.

Nos entreprises membres s'engagent également avec des consultants spécialisés professionnels qui interviennent pour réaliser des accréditations d'autres entreprises, institutions et organisations au sens de l'AAALAC. L'AAALAC dispose de plus de 323 consultants spécialisés occasionnels qui accompagnent les membres du Conseil d'accréditation de l'AAALAC lors des visites sur site et émettent des recommandations pour ce conseil. Nombre de ces consultants ont une expertise dépassant le domaine des espèces traditionnellement utilisées comme animaux d'expérience. Certains apportent des compétences relevant d'une discipline spécifique, comme les neurosciences appliquées, les sciences comportementales, la toxicologie, la pharmacologie ou la physiologie. Ces spécialistes sont un atout supplémentaire pour l'équipe qui rend visite aux sites, notamment pour mieux appréhender les difficultés rencontrées lorsqu'il s'agit de concilier les missions de recherche et le bien-être animal.

Qu'est-ce qu'AAALAC International?

Une organisation privée dédiée à la promotion du recours raisonné et responsable aux animaux en science, notamment au moyen d'évaluations sur la base du volontariat et de programmes d'accréditation. AAALAC International signifie Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International.

Article 8 «Nous nous engageons à encourager la validation et l'acceptation réglementaire des méthodes qui servent à remplacer, réduire ou raffiner les études animales.»

Accessibilité et acceptation Pour soutenir la recherche dans le domaine des 3R, il est essentiel que ces méthodes substitutives soient rendues accessibles à la communauté des chercheurs, qu'elles soient optimisées par l'échange scientifique et, dans l'idéal, acceptées par les autorités de contrôle.

Exemple de projet dans le cadre de TEDD*: fabrication d'un nouveau type de plaque perforée pour le développement de médicaments à l'aide de tissus musculaires/cartilagineux humains imprimés

Pour bon nombre de maladies affectant les muscles ou les cartilages, on ne dispose pas encore à ce jour de traitements médicamenteux. Pour développer des médicaments, il serait utile de disposer d'un appareil permettant de produire et d'analyser des tissus en 3D reproductibles pour le screening des substances actives. TEDD a l'intention d'élaborer un système de test *in vitro* utilisant une plaque de culture microstructurée comprenant à la fois des possibilités de stimulation et d'analyse pour des tissus musculaires/cartilagineux imprimés. Ce système pourra remplacer les tests *ex vivo* basés sur l'animal qui se caractérisent par un faible débit et une mauvaise reproductibilité. L'utilisation d'une bio-imprimante permet de mettre les tissus musculaires/cartilagineux dans une situation proche de la situation *in vivo*. Le projet se poursuit jusqu'en janvier 2016.

Centre de compétences TEDD*

Des modèles de tissus humains similaires aux organes sont un instrument important pour le développement des médicaments et l'évaluation des substances actives. Le centre de compétences national TEDD regroupe et transfère le savoir et les technologies pour stimuler la poursuite du développement et l'utilisation des cultures de cellules et tissus *in vitro*.

Le développement de médicaments et le contrôle des substances actives ne peuvent plus continuer à s'appuyer uniquement sur des tests cellulaires *in vitro* conventionnels associés à des essais sur animaux. De nouvelles technologies représentant la fonction et la structure des tissus sains et pathologiques et des organes de manière physiologiquement plus réaliste gagnent du terrain. Ces nouvelles technologies se trouvent toutefois encore dans une phase de développement précoce et ne conviennent que de manière limitée pour une utilisation de routine. Pour pouvoir exploiter pleinement leur potentiel, il faut encore développer de nouvelles méthodes d'analyse et poursuivre le développement de la fabrication contrôlée et normalisée de tissus, de la conservation, de l'automatisation, des utilisations de routine ainsi que du contrôle de qualité.

Des projets de recherche concrets et le transfert des connaissances au sein d'un réseau de partenaires provenant de divers groupes d'intérêts, dont deux entreprises membres d'Interpharma, ont contribué à la création d'une plate-forme participant activement au développement et à l'utilisation de méthodes de test alternatives pour une utilisation de routine dans l'industrie. Le consortium national de biotechnologie Biotechnet renforce la collaboration de l'ensemble des partenaires et contribue ainsi à la mise en œuvre des résultats.

* Tissue Engineering – Drug Development

Article 9 «Nous nous engageons à contribuer à un dialogue continu, franc et constructif en matière de recherche et de protection des animaux avec le public ainsi qu'avec les pouvoirs publics, les décideurs politiques et autres parties prenantes concernées.»

Présentation sur poster Lors du neuvième «World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences» du 24 au 28 août à Prague, Interpharma a fait une présentation sur poster sur le thème «Mise en œuvre de la protection des animaux en Suisse: approche réussie impliquant les différentes parties prenantes sur la base d'une Charte commune pour la protection des animaux».

La recherche impliquant des animaux est un sujet délicat. Nombreux sont ceux qui critiquent l'expérimentation animale, mais veulent en même temps des médicaments satisfaisant aux normes de qualité et de sécurité les plus sévères. Tandis que les entreprises pharmaceutiques disposent communément de normes internes pour la recherche sur les animaux, aucun pays n'est parvenu jusqu'alors à étendre et harmoniser ces normes à l'échelle industrielle nationale. Après avoir identifié quatre éléments clés: (a) avoir un dialogue franc et constructif avec les diverses parties prenantes, (b) encourager la formation initiale et la formation continue, (c) promouvoir tous les

aspects des 3R et (d) soutenir les processus de contrôle et de certification, les dix articles de la Charte pour la protection des animaux ont été élaborés. Les engagements formulés dans la Charte ne s'appliquent pas seulement au sein des entreprises, mais aussi pour tous les partenaires de recherche et de développement externes à l'échelle mondiale (c'est-à-dire également dans des pays n'ayant pas de loi sur la protection des animaux ou appliquant des normes moins sévères que celles de la Suisse ou de l'Europe). Sur la base de cette charte, l'industrie a mis en place des groupes de travail et des coopérations avec divers groupes d'intérêts tels qu'organisations pour la protection des animaux et milieux scientifiques. Le rapport «Animal Welfare Report» paraît chaque année et offre un aperçu des différentes initiatives et activités des entreprises dans le domaine de la protection des animaux. Cela montre que les promesses des entreprises ne sont pas sans lendemain mais entraînent au contraire des progrès réguliers pour le bien des animaux.



D^r Joachim Coenen
(à gauche; Merck) et
D^r Tobias Schnitzer
(à droite; Roche) lors de
la présentation sur poster
d'Interpharma au «World
Congress on Alternatives»
à Prague en août 2014.

Visite des enseignants du centre de formation professionnelle BBZ Olten

En septembre 2013, une cinquantaine d'enseignants du BBZ a visité l'animalerie d'une entreprise membre. Avant cette visite, les enseignants ont été informés des conditions cadres légales de l'expérimentation animale en Suisse ainsi que de la politique de l'entreprise et des normes des entreprises membres dans le domaine de l'expérimentation animale. Cette visite a eu lieu à l'occasion de la présentation du métier de gardien d'animaux à l'ensemble du corps enseignant. Ce métier est enseigné au BBZ sous trois formes: gardien d'animaux de refuge (ce secteur était illustré par une visite du refuge de Münchenstein), gardien d'animaux de laboratoire et gardien d'animaux sauvages (ce secteur a fait l'objet d'une visite du zoo de Bâle). Dans l'entreprise membre, les enseignants avaient la possibilité de visiter une animalerie de laboratoire moderne. L'ensemble du corps enseignant a évalué cette visite comme importante et très informative.

Médecine et expérimentation animale Cette année encore, le module «Médecine et expérimentation animale» pour les étudiants en deuxième année de médecine a eu lieu dans une entreprise membre en Suisse, en collaboration avec la Faculté de médecine de l'Université de Bâle et du vice-président de la Commission cantonale sur l'expérimentation animale. Les étudiants ont obtenu un aperçu des conditions cadres légales requises pour la réalisation d'expériences sur animaux en Suisse ainsi que sur la politique de l'entreprise et les normes des entreprises membres dans le domaine de l'expérimentation animale. Après avoir visité l'animalerie, ils ont pu passer une journée dans un laboratoire de recherche. Comme les années précédentes, l'évaluation par les étudiants a été positive. Ils ont apprécié la politique d'information ouverte et la possibilité d'obtenir des informations objectives en observant par eux-mêmes les conditions d'hébergement et l'utilisation des animaux pour l'expérimentation. Lors de la discussion finale avec les étudiants, des aspects éthiques de l'expérimentation animale ont également été abordés.



Déclaration de Bâle Le but de la «Basel Declaration Society» est de renforcer la confiance du public dans la recherche biomédicale impliquant des expériences sur animaux, d'encourager la communication entre les chercheurs et le public et de favoriser l'acceptation de la Déclaration de Bâle. De même que la déclaration d'Helsinki formule les principes éthiques de la recherche clinique sur l'être humain, la «Basel Declaration Society» entend contribuer à faire appliquer dans le monde entier les principes éthiques tels que ceux des 3R dans la recherche impliquant des expériences sur animaux. Interpharma et deux de ses membres soutiennent financièrement ce projet depuis des années.

La qualité de la formation initiale et de la formation continue du personnel et des chercheurs qui travaillent avec des animaux étant très diverse de par le monde, la Basel Declaration Society encourage l'harmonisation des normes de qualité du traitement des animaux d'expérience en décernant un prix annuel. Le lauréat de cette année est directeur de la division d'expérimentation animale de l'Université d'Etat de Moscou. Il a été invité en Suisse en août et a bénéficié d'une formation complémentaire d'une semaine sur les animaux de laboratoire à l'Université de Zurich conformément aux directives de la FELASA (Federation of European Laboratory Animal Science Associations). Ceci lui donne le bagage pour pouvoir mettre en œuvre les critères éthiques et scientifiques qualitativement élevés des 3R dans tous les aspects de l'expérimentation animale au sein de son université.

Protection Suisse des Animaux Depuis maintenant plus de trois ans, Interpharma a engagé le dialogue avec la Protection Suisse des Animaux (PSA). Les organisations Animalfree Research et la Société de la protection des animaux zurichoise se sont également jointes à ce dialogue. Les rencontres régulières renforcent la compréhension mutuelle et permettent d'aborder des questions relatives à la protection des animaux et de discuter de questions spécifiques portant sur l'expérimentation animale et la protection des animaux de laboratoire.

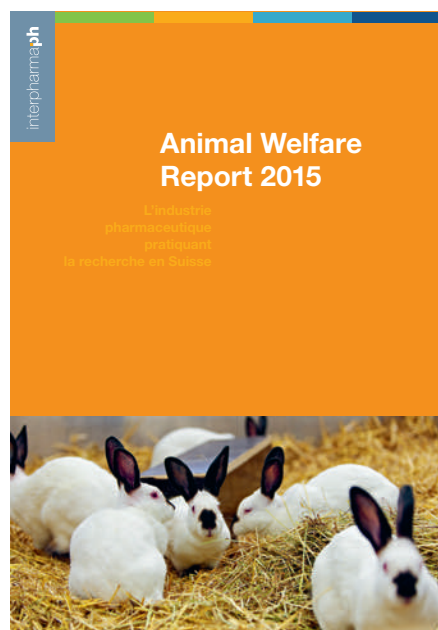
Groupes de travail de l'EFPIA et de l'ICLAS Une représentante d'une entreprise membre d'Interpharma dirige le groupe de travail de l'industrie européenne pour la protection des animaux auprès de l'EFPIA, l'organisation faitière à Bruxelles. Dans ce contexte, elle siège également au groupe d'éthique de l'ICLAS, l'International Council for Laboratory Animal Science. Avec un réseau international de chercheurs et chercheuses, d'universités et d'instituts, l'ICLAS s'efforce d'améliorer par des directives éthiques les normes appliquées dans la science des animaux d'expérience dans le monde entier.

Réduire l'écart transatlantique Depuis fin 2012, un représentant d'une entreprise membre d'Interpharma a rejoint le conseil de l'Institute for Laboratory Animal Research des National Academies aux Etats-Unis. Ce conseil se réunit deux fois par an. Il est responsable de «l'ILAR guide», la principale réglementation américaine pour l'hébergement, les soins et le traitement des animaux de laboratoire. Grâce à cette représentation, Interpharma veut assurer que les débats menés en Suisse et en Europe soient entendus aux Etats-Unis. En coopération avec l'ILAR, un comité d'experts du conseil national de la recherche des Etats-Unis (NRC) a organisé en septembre un webinaire public sur le transport des animaux de laboratoire. Ont été discutés les défis qui se posent en fonction du type de transport et de l'espèce lors du transport des animaux.

Article 10 «Nous nous engageons à publier un rapport annuel sur les progrès réalisés en relation à cette Charte.»

Quatrième rapport annuel Le rapport annuel 2014 est le quatrième du genre depuis l'adoption de la Charte sur la protection des animaux en 2010. Le groupe de travail pour la protection des animaux de l'Union européenne EFPIA a décidé de rédiger également sur ce modèle – à l'échelle européenne – un rapport sur la situation actuelle des critères en matière de protection des animaux.

Veillez passer vos commandes et envoyer vos suggestions à info@interpharma.ch



Liste des liens vers les institutions citées et pour plus d'informations sur la recherche impliquant des animaux

Animalfree Research

www.animalfree-research.org

Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International – AAALAC

www.aaalac.org

Centre de compétences TEDD

www.project.zhaw.ch/de/science/tedd/vision.html

Déclaration de Bâle

www.basel-declaration.org

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA

www.efpia.org

European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing – EPAA

ec.europa.eu/enterprise/epaa/index_en.htm

Federation of European Laboratory Animal Science Associations

www.felasa.eu

Fondation Recherches 3R

www.forschung3r.ch

Innovative Medicines Initiative – IMI

www.imi.europa.eu

International Council for Laboratory Animal Science – ICLAS

<http://iclas.org>

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH

www.ich.org

Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing – CAAT

caat.jhsph.edu

National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research

www.nc3rs.org.uk

Protection Suisse des Animaux –PSA

www.tierschutz.com

Société protectrice des animaux zurichoise

www.zuerchertierschutz.ch

Understanding Animal Research

www.understandinganimalresearch.org.uk

vtk online

www.vtk-online.de

