

Faits relatifs à des questions de politique de santé et position de l'industrie pharmaceutique

## RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

# Sans expérimentation animale, pas de médicaments

Des voix réclamant une interdiction de l'expérimentation animale se font régulièrement entendre. Et ce, bien que la recherche impliquant des animaux, telle qu'elle est menée dans les hautes écoles et dans l'industrie, soit soumise à des dispositions légales rigoureuses. Et – également – bien que le peuple suisse ait à plusieurs reprises clairement fait savoir par les urnes qu'il entendait autoriser les expériences sur animaux obéissant à des critères élevés de protection dans l'intérêt du progrès. Le présent dossier thématique montre non seulement pourquoi l'expérimentation animale est nécessaire, mais aussi quels efforts entreprennent les milieux scientifiques et l'industrie pour répondre aux revendications des défenseurs des animaux en même temps qu'aux intérêts de la recherche, et œuvrer à l'utilité pour les patientes et les patients.

### Des succès médicaux inconcevables sans une recherche sur les animaux

Le processus de développement d'un nouveau médicament ou d'un nouveau traitement ne commence pas par l'expérimentation animale. Bien au contraire: en matière de recherche et de développement, l'accent est mis sur les procédés informatiques, les tests automatisés, les études in vitro et les séries d'essais cliniques.



En 2008, les primates ont représenté 0,05%cent des expériences sur animaux (source: statistique sur les expériences sur animaux, office vétérinaire fédéral, 2009).

### Position de l'industrie

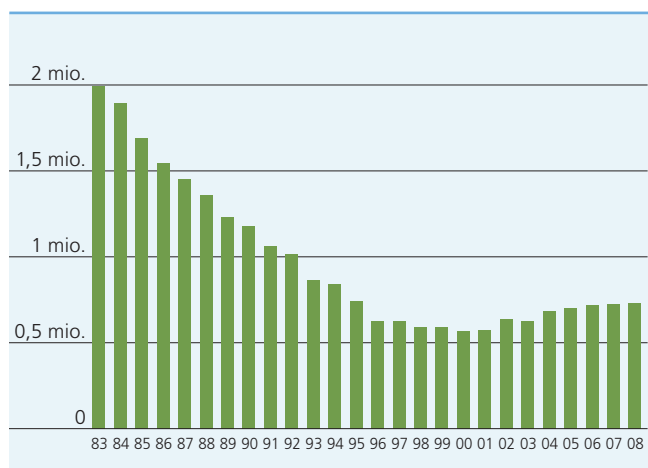
L'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche affirme expressément son respect des animaux. Les entreprises pharmaceutiques n'ont cessé de déployer des efforts importants, avec un succès durable, pour réduire le nombre des essais sur animaux ainsi que les contraintes auxquelles ces derniers sont soumis.

L'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche comprend les préoccupations des défenseurs des animaux et – par le soutien qu'elle apporte au principe des 3R – s'efforce de ne recourir à l'expérimentation animale que dans la mesure où le réclame le bénéfice escompté en termes de connaissances. Il importe en ce sens de restreindre au strict nécessaire les expériences éprouvantes.

Toutefois, les patientes et les patients ont droit à des médicaments sûrs et peuvent légitimement attendre de voir développer des traitements contre les nombreuses maladies graves, telles que le sida, la maladie d'Alzheimer, le cancer et l'hépatite, pour lesquelles on ne dispose aujourd'hui encore d'aucun produit efficace ou suffisamment efficace. Sans l'expérimentation animale, il est impossible de satisfaire cette attente. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche rejette toute interdiction partielle ou globale des essais sur animaux.

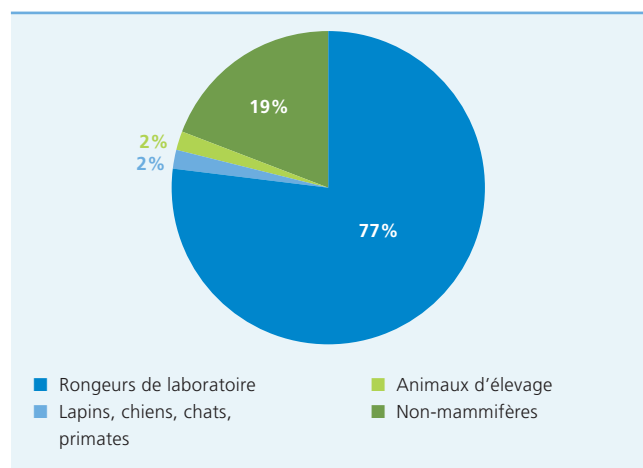
Sans expérimentation animale, pas de médicaments

I Nombre d'animaux impliqués dans des essais depuis 1983



Source: Statistique sur les expériences sur animaux, Office vétérinaire fédéral, 2009

II Essais sur animaux en fonction de l'espèce animale (2008)



Source: Statistique sur les expériences sur animaux, Office vétérinaire fédéral, 2009

Bien des succès majeurs remportés en médecine n'auraient jamais pu être obtenus sans recours à l'expérimentation animale. Nombre de découvertes – et sans doute même la majorité – distinguées par le Prix Nobel de médecine n'ont dû leur réussite qu'aux recherches menées sur les animaux. C'est ainsi que la découverte de l'insuline et de la pénicilline, mais également le développement d'antibiotiques ou de vaccins contre des maladies comme la poliomyélite peuvent être imputés à l'expérimentation animale. A titre d'exemple de succès remportés récemment grâce aux essais sur animaux, on citera des médicaments ou des traitements contre l'asthme, le diabète de type 2, les cancers du sein et de la prostate, la maladie de Parkinson ainsi que – tout récemment – la vaccination contre le cancer du col de l'utérus ou contre la grippe aviaire.

La recherche fondamentale en biomédecine permet d'acquérir une connaissance approfondie des mécanismes en œuvre tant dans l'organisme malade que dans l'organisme sain. Cette démarche est nécessaire pour identifier les causes des maladies, déceler des pistes possibles permettant d'aboutir à des traitements et développer de nouvelles possibilités thérapeutiques. La mise en œuvre des découvertes issues de la recherche fondamentale est un processus en plusieurs étapes. Au début, les travaux portent sur des cultures cellulaires et tissulaires. Ce n'est qu'ensuite que l'on transpose le processus chez l'organisme vivant – d'abord chez le rat et la souris, puis chez l'être humain.

Plus de recherche, moins d'expérimentation animale

Depuis 1983, le nombre des animaux impliqués en Suisse dans des essais autorisés a diminué d'environ deux tiers, passant de près de 2 millions à 731 883 en 2008 (voir Graphique I). La légère augmentation enregistrée depuis 2000 est imputable aux progrès de la biomédecine et aux nouvelles possibilités offertes par le décodage du génome humain. Il est ainsi possible de mener des recherches sur des animaux génétiquement modifiés pour établir les conséquences d'une modification génétique. Bien que l'on ait recouru depuis quelque temps à un nombre un peu plus important d'animaux, leur santé est meilleure grâce aux méthodes plus précises employées, celles-ci entraînant moins de contraintes pour les animaux.

Au total, au cours des 25 dernières années, non seulement le nombre des animaux d'expérience employés a radicalement diminué, mais les contraintes auxquelles ils sont soumis sont aujourd'hui nettement moindres. Seuls 2,1% des animaux sont encore exposés à des contraintes de gravité de degré 3, alors que ce chiffre était encore de 6% en 1997. L'emploi ciblé d'anesthésiques et de stupéfiants y a été ici pour beaucoup.

La loi actuelle sur la protection des animaux soumet toutes les expériences sur animaux à l'obligation de solliciter une autorisation. Ainsi disparaît la distinction auparavant habituelle entre expériences non soumises à autorisation et expériences soumises à autorisation, ce qui explique les chiffres plus élevés

## Sans expérimentation animale, pas de médicaments

que dans les statistiques antérieures. Depuis 1983, le nombre des autorisations a fortement augmenté, tandis que le nombre des animaux utilisés par autorisation a fortement baissé.

Comme le montre le Graphique II, les rongeurs, tels que les souris, les rats, les hamsters et autres rongeurs, représentent la majeure partie des animaux d'expérience avec 77%. 19% entrent dans la catégorie des non-mammifères (oiseaux, amphibiens, poissons et invertébrés). Seuls 2% des animaux utilisés sont des animaux d'élevage (bovins, moutons, chèvres, porcs, etc.) ou font partie de la catégorie des lapins, des chiens, des chats et des primates. En 2008, si 419 133 souris ont été par exemple utilisées, on n'a compté que 345 singes.

### Réduire les essais, les remplacer et diminuer les contraintes

Les 3R symbolisent l'attitude moderne de l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche face à l'expérimentation animale. Le premier «R» correspond à «replace», le remplacement des essais sur animaux par des solutions alternatives, le deuxième à «reduce», autrement dit le recours au nombre aussi réduit que possible d'animaux d'une espèce ou le remplacement d'animaux supérieurs – des souris, par exemple – par des insectes. Le troisième «R», enfin, «refine», correspond à l'ap-



Les macaques sont les primates le plus souvent utilisés (source: Efpia, 2009).

### III Développement de médicaments et 3R

Phase de développement	Durée	Méthode et principe 3R appliqué
<b>Découverte de nouveaux médicaments</b>	<b>3 ans</b>	<b>Recherche non animale</b> Procédés informatiques; tests automatisés (high throughput screening); procédés d'imagerie.
<b>Optimisation</b>	<b>2-3 ans</b>	<b>Etudes in vitro</b> Cultures cellulaires; cultures tissulaires.
<b>Développement préclinique</b>	<b>1-2 ans</b>	<b>Tests chez l'animal et in vitro</b> Contrôle éthique; amélioration des conditions d'élevage; moins de tests contraignants; amélioration des schémas d'étude; procédés d'imagerie; technologies des puces; microdosage; cellules souches; harmonisation internationale; remplacement d'espèces animales «supérieures» par des espèces «inférieures»; etc.
<b>Tests cliniques</b>	<b>4-5 ans</b>	<b>Tests cliniques</b> Phases I, II et III (sécurité d'emploi, efficacité et variabilité).

La recherche faisant appel à des animaux se fait en phase préclinique. Source: «Making sense of animal research», EFPIA, 2009.

## Sans expérimentation animale, pas de médicaments

port d'améliorations dans l'élevage et à la gestion des animaux qui doivent être utilisés dans les essais. Cela concerne le cycle de vie entier d'un animal d'expérience, autrement dit avant, pendant et après l'essai, avec, en premier lieu, pour objectif de maintenir les contraintes à un niveau aussi bas que possible.

Depuis plus de 20 ans, l'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche en Suisse encourage les projets de recherche ayant pour but d'améliorer ces 3R. Plus de 14 millions de francs ont ainsi été injectés jusqu'à présent à cet effet dans la Fondation Recherche 3R, créée en 1987 par le Groupe parlementaire de protection des animaux. Exemple unique en son genre, elle réunit l'industrie, les pouvoirs publics, les milieux scientifiques et des représentants de la protection animale. Depuis sa création, la Fondation a soutenu plus de 100 projets de recherche 3R. Grâce à l'aboutissement réussi des projets, à la publication des résultats et à leur mise en œuvre dans la pratique, les bases ont été jetées, qui ont permis d'épargner de nombreux animaux.

### Efforts de la recherche pharmaceutique

Les chercheurs de Novartis ont, par exemple, développé en collaboration avec l'Université de Heidelberg un test d'innocuité du principe actif dans un médicament à base de calcitonine, qui a permis d'épargner chaque année la vie de 10 000 rats. De nouveaux lots de production de ce médicament sont désormais contrôlés sur cultures cellulaires en remplacement d'animaux vivants. La calcitonine renforce le squelette des patientes et des patients souffrant d'ostéoporose et contribue à atténuer les douleurs.

Les procédés informatiques modernes contribuent également à la réduction du nombre d'essais sur animaux. Dans la quête d'un nouveau principe actif, des dizaines de milliers de substances peuvent être analysées par ordinateur. Des tests automatisés sélectionnent les substances qui présentent un des effets recherchés. De même, il est aujourd'hui possible d'évaluer largement, mais pas totalement, par un procédé automatique si une substance est susceptible d'entraîner des effets indésirables dans l'organisme.

## Le Tribunal fédéral confirme le non zurichois pour deux projets d'expérience impliquant des primates

Le Tribunal fédéral a rendu un jugement lourd de conséquences pour la recherche fondamentale et rejeté deux recours de l'EPFZ et de l'Université de Zurich contre une décision du Tribunal administratif cantonal. Dans le cadre du pôle de recherche national «Plasticité et réparation du système nerveux», des chercheurs de l'EPF et de l'Université de Zurich travaillent sur la question de savoir comment le cerveau se réorganise après avoir subi une lésion (par exemple à la suite d'un accident vasculaire cérébral) pour récupérer ses fonctions. L'équipe de chercheurs recourt en l'occurrence aussi à des singes rhésus comme animaux d'expérience, étant donné que l'organisation de leur cortex cérébral est proche de celle de l'être humain. En 2006, deux requêtes avaient été déposées pour obtenir l'autorisation de mener des expériences impliquant des singes rhésus, requêtes qui avaient été validées par l'Office vétérinaire cantonal sur la base d'expertises externes et de la pratique juridique en vigueur. A la suite de quoi, la Commission cantonale de l'expérimentation animale est intervenue pour interdire ces expériences, invoquant une violation de la

dignité de l'animal. Sollicité ensuite, le Tribunal administratif du canton de Zurich a appuyé la décision d'interdiction, au motif que la recherche fondamentale menant des expériences impliquant des primates devait d'emblée apporter la preuve d'une utilité pratique manifeste.

L'industrie pharmaceutique pratiquant la recherche regrette que le Tribunal fédéral ait rejeté les deux recours de l'EPF et de l'Université de Zurich relatifs aux projets de recherche impliquant des primates. La recherche fondamentale menée dans les hautes écoles est indispensable à la recherche appliquée et conditionne le fait que des traitements nouveaux et innovants puissent être développés au bénéfice des patients. Compte tenu du fait que des études fondamentales similaires à celles qui ont été interdites par décision judiciaire à Zurich sont autorisées sans problèmes depuis des années dans d'autres pays en raison de leur forte utilité potentielle pour les patients, ce jugement constitue un signal négatif pour le pôle de recherche.

## Sans expérimentation animale, pas de médicaments



Le contrôle de la qualité et de l'efficacité des médicaments nécessite une expérimentation animale pour la protection des patientes et des patients.

Le recours aux procédés d'imagerie comme la tomographie par résonance magnétique (TRM) – technique qui était exclusivement réservée aux grands centres hospitaliers voici quelques années – a également fait son entrée dans la recherche sur les animaux et permet aujourd'hui de réaliser des examens sur un seul et unique rat, alors qu'auparavant il fallait un grand nombre d'animaux pour parvenir au même résultat.

Même les technologies les plus modernes ne permettent cependant pas de reproduire totalement la complexité de l'organisme humain. Malgré les meilleurs procédés informatiques, il est impossible d'exclure entièrement les effets indésirables de principes actifs. Des questions sur la manière dont les signaux cérébraux visuels ou acoustiques fonctionnent dans le cerveau ne peuvent être étudiées pour l'instant encore que chez des animaux capables de résoudre des tâches complexes. Bien que les chercheurs comme les protecteurs des animaux aient tout intérêt à remplacer les essais sur animaux, ces derniers sont exigés par la loi pour le développement de nouveaux médicaments et de nouveaux traitements, et sont donc inévitables.

### Une législation sévère pour l'expérimentation animale

Avec la loi sur la protection des animaux en vigueur depuis septembre 2008, la Suisse dispose de l'une des législations les plus sévères et les plus poussées en matière de recherche faisant appel à des animaux. Cette remarque vaut également pour l'autorisation et la surveillance des essais sur animaux. La loi sur la protection des animaux réclame une pondération minutieuse entre les intérêts de l'animal et ceux de l'être humain. En l'occurrence, les principes des «3R» constituent une base contraignante: remplacement chaque fois que possible, réduction au minimum et limitation aux contraintes les plus faibles possibles. Toute intervention et manipulation sur l'animal dans un but expérimental doit être rigoureusement fondée vis-à-vis des autorités et autorisée par ces dernières.

Pour permettre d'évaluer la proportionnalité d'un essai, l'Office vétérinaire fédéral (OVF) a défini différentes catégories de contrainte en fonction de leur degré de gravité. Cette évaluation, qui s'applique chez nous depuis près de 20 ans, indique également la voie à suivre pour la révision actuelle de la directive européenne 86/609 sur l'expérimentation animale.

## Sans expérimentation animale, pas de médicaments



Plus des trois quarts des animaux d'expérience sont des souris, des rats, des hamsters et autres rongeurs (source: Statistique sur les expériences sur animaux, Office vétérinaire fédéral, 2009).

Selon la législation suisse, la requérante ou le requérant doit démontrer

- que l'objectif de l'expérience est en relation avec la sauvegarde et la protection de la vie ou de la santé, humaines ou animales;
- que l'expérience est censée apporter des connaissances nouvelles des phénomènes vitaux essentiels et qu'elle sert la protection du milieu naturel;
- que l'objectif de l'expérience ne peut pas être atteint sans expérimentation animale ou en recourant à moins d'animaux, ou encore en recourant à une espèce «inférieure».

### Des prescriptions sévères, oui – interdire l'expérimentation animale, non

Lors de plusieurs votations, le peuple suisse a refusé son soutien à toute tentative d'interdiction de l'expérimentation animale. En 1985, 1992 et 1993, des initiatives populaires qui réclamaient la suppression totale ou partielle des essais sur animaux ont été nettement rejetées. Les décisions s'opposant à l'Initiative pour la protection génétique et à l'interdiction des animaux transgéniques étaient une déclaration claire et nette en faveur de la recherche.

Les Suissesses et les Suisses sont disposés – dans l'intérêt du progrès médical ainsi que dans celui des patientes et des patients – à restreindre le droit des animaux à être protégés et à autoriser dans des conditions strictes la recherche faisant appel à des animaux. En Suisse, on privilégie le contrôle par rapport aux interdictions radicales.

Une interdiction de l'expérimentation animale s'avère préjudiciable à différents égards. Elle amène à transférer des branches entières de la recherche à l'étranger. Tout récemment, l'Université de Zurich a ainsi perdu un groupe de recherche international extrêmement renommé au profit de l'étranger, parce qu'un essai sur animaux lui avait été refusé pour un projet de recherche fondamentale. Pour les défenseurs de la protection des animaux, ce sont là des victoires à la Pyrrhus. La Suisse enregistre certes alors statistiquement moins d'essais sur animaux, mais il se pourrait que les expériences soient alors menées dans un cadre juridique éventuellement moins rigoureux qu'en Suisse. Néanmoins, il est fort peu probable que les personnes gravement malades souhaitent renoncer aux traitements les plus récents fondés sur des essais réalisés peu importe où à l'étranger. ■

## Entretien

### Thomas Singer, Head of Non-Clinical Safety, Roche

#### **Quels sont les médicaments importants dont les patients ne pourraient pas bénéficier si nous n'avions pas d'expérimentation animale?**

Aucun médicament ne serait disponible, même pas l'Avastin ou le Tamiflu, par exemple. Avant qu'un principe actif puisse être expérimenté chez l'être humain, il faut que son innocuité ait été contrôlée chez au moins deux espèces animales dans le cadre d'une batterie complexe d'études. C'est ce que stipulent les dispositions d'autorisation de mise sur le marché. En d'autres termes: il n'existe aucun médicament officiellement homologué qui ne soit contrôlé au préalable dans le cadre d'essais sur animaux.

#### **Quelle est la procédure utilisée en interne pour les expériences sur animaux?**

En Suisse, toute expérience sur animaux doit disposer au préalable d'une autorisation officielle. Pour que les formalités administratives nécessitées par la procédure d'octroi d'autorisation soient aussi efficaces que possible, nos collaborateurs chargés en interne de la protection des animaux contrôlent toute demande avant qu'elle soit transmise aux autorités cantonales. Les autorités soumettent encore la requête à une commission d'éthique indépendante externe, dénommée commission de protection des animaux, avant de prendre leur décision. Mentionnons par ailleurs que les organisations de protection des animaux sont également représentées au sein de cette commission d'éthique.

#### **A quoi veille-t-on particulièrement en ce qui concerne la protection des animaux?**

Avant chaque essai, le chercheur doit se poser plusieurs questions clés: Est-il absolument nécessaire de recourir à des animaux d'expérience? Pouvons-nous réaliser l'essai avec moins d'animaux? Et pouvons-nous parvenir à notre but sans faire souffrir les animaux? Dans ce contexte, il est également toujours impératif d'examiner s'il existe des méthodes alternatives, les «3R» (Replace, Reduce, Refine). Les efforts de tout chercheur doivent viser à obtenir les meilleurs résultats de recherche possibles avec le moins d'animaux possible, tout en recourant à des technologies innovantes. Mais chaque fois que l'expérimentation animale est incontournable, nous devons aussi y faire appel si nous voulons mettre sur le marché de nouveaux médicaments au bénéfice des patients.

#### **Les entreprises internationales doivent éventuellement respecter des critères différents selon les pays. Qu'est-ce que cela signifie concrètement pour Roche?**

En tant qu'entreprise active au niveau mondial, nous sommes conscients de notre responsabilité en matière de protection des animaux. C'est pourquoi nous avons recours à une institution externe qui soumet tous nos sites de recherche à un contrôle approfondi en termes de critères de protection des animaux, et qui délivre une certification en cas de résultat positif. Il s'agit de l'occurrence d'une institution internationale indépendante (AAALAC, Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International), qui contrôle nos sites tous les 3 ans. La certification peut nous être retirée si nous ne correspondons pas aux critères établis ou si nous ne réalisons pas de progrès supplémentaires dans la protection des animaux. Cela nous garantit le respect d'un niveau élevé de protection des animaux au niveau mondial.

«Nous avons toujours activement soutenu l'évolution menant à l'une des législations les plus sévères au monde en matière de protection des animaux, prenant même souvent les devants.»

#### **Qu'est-ce qui a changé concrètement depuis l'application du principe des 3R dans les laboratoires?**

Depuis plus de 20 ans, les entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche en Suisse encouragent la recherche 3R dans le cadre d'une fondation indépendante. Nous avons tous intérêt à obtenir les meilleurs résultats possibles avec un minimum d'animaux et de contraintes pour ces derniers. Dans les années 80 du siècle dernier, on recourait encore à quelque 2 millions d'animaux. Malgré une activité de recherche en augmentation massive, les chiffres ont été réduits aujourd'hui de pratiquement les deux tiers.

## Sans expérimentation animale, pas de médicaments

### **Le concept des 3R recèle-t-il encore un potentiel d'optimisation, ou celui-ci est-il épuisé?**

Réponse: Chaque chercheur est, lui aussi, de plus en plus conscient de la dimension éthique de l'expérimentation animale. Afin d'encourager encore davantage cette prise de conscience, nous avons également introduit chez Roche la distinction 3R. Pour nos chercheurs, qui sont toujours en quête de techniques et de méthodes améliorées pour développer des médicaments, le concept 3R doit faire partie intégrante de leur démarche. Il arrive en effet que des méthodes nouvelles ne conduisent pas seulement à de meilleurs résultats de recherche, mais servent également la notion des 3R. Cela montre aussi que le concept 3R possède encore un certain potentiel. Mais il faut avoir conscience qu'il s'agit d'un processus à long terme.

### **Comment Roche juge-t-elle la législation sévère concernant la protection des animaux en Suisse?**

Nous avons toujours activement soutenu l'évolution menant à l'une des législations les plus sévères au monde en matière de protection des animaux, prenant même souvent les devants, parce que nous sommes convaincus que les conditions les meilleures pour l'animal permettent également d'obtenir les résultats les plus fiables.

### **Les expériences faisant appel à des singes ne sont en particulier autorisées qu'avec la plus extrême réserve. Qu'est-ce que cela signifie pour Roche?**

La recherche impliquant des primates non humains est un sujet très sensible. Comme pour les autres animaux d'expérience, on ne recourt aux singes que lorsque toutes les autres possibilités ont été épuisées. Pour nos produits biotérapeutiques spécifiques, ces essais sont incontournables, car seules des espèces animales très proches de l'être humain peuvent être prises en considération. Toutes les requêtes – soigneusement fondées et de manière convain-

«Par une interdiction, les animaux seraient peut-être exposés à un environnement où s'appliquent des règles moins sévères.»

cante – doivent d'abord franchir les contrôles internes avant que nous les soumettions aux autorités compétentes. A l'avenir, nous accorderons une attention encore plus particulière aux expériences impliquant des singes.

### **Quelles conséquences une interdiction des expériences faisant appel à des primates en Suisse auraient-elles pour un groupe international tel que Roche et pour le pôle de recherche qu'est la Suisse?**

Nous sommes une entreprise active au niveau mondial. C'est pourquoi la recherche impliquant des animaux est également menée dans tous nos sites d'activité de par le monde. Pour Roche, cela ne changerait pas grand-chose, car nous appliquons déjà partout des critères très élevés en matière de recherche. Mais cela changerait, en revanche, pour le pôle de recherche suisse, qui perdrait des activités de recherche, tant dans les entreprises que dans les universités. Et sans doute aussi pour les animaux, qui seraient peut-être exposés à un environnement où s'appliqueraient des règles moins sévères et où les contrôles seraient soit inexistantes, soit encore à l'état d'ébauche.

#### **Impressum**

Editeur: Interpharma, VIPS, SGCI  
Rédaction: Interpharma, Petersgraben 35, 4003 Bâle  
Tél. 061 264 34 00 / fax 061 264 34 01  
www.interpharma.ch

interpharma<sup>ph</sup>



Chemie  
Pharma  
Schweiz