

Edito

Le secteur pharmaceutique est largement tributaire des essais sur les animaux pour évaluer l'efficacité des médicaments ainsi que leur toxicité. L'expérimentation animale est présente dans la phase de recherche et dans la phase de développement préclinique avant une première administration chez l'Homme, comprenant les études pharmacologiques qui établissent la validité du concept thérapeutique et son applicabilité chez l'Homme, les études de toxicologie qui évaluent la sécurité d'utilisation du produit et enfin les études pharmacocinétiques et de métabolisme qui déterminent le devenir du médicament dans l'organisme chez l'animal et aident à choisir la première dose à administrer chez l'Homme.

Pour des raisons économiques et éthiques, les industriels de la pharmacie ont depuis de nombreuses années contribué au développement et à l'utilisation des méthodes alternatives à l'expérimentation animale dans le processus de développement d'un nouveau médicament amenant à une diminution significative du nombre d'animaux utilisés avant la mise sur le marché de leur produits.

Alors que très peu d'animaux sont utilisés après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments chimiques et biologiques (la surveillance du marché par les autorités impliquant surtout des analyses physicochimiques, microbiologiques ou des essais biologiques *in vitro*), il n'en est pas de même pour le contrôle de la qualité des vaccins.

En effet, en raison de la nature biologique et de la complexité de la production des médicaments immunologiques (vaccins), la Directive 2004/27/EC impose pour les médicaments immunologiques, une libération systématique de chaque lot de produit fini par un laboratoire officiel de contrôle des médicaments (OMCL). Ces contrôles peuvent inclure de nombreux essais de sécurité et d'efficacité *in vivo*, réalisés à la fois par le fabricant et l'autorité de contrôle et sont dans ce cas particulièrement consommateurs d'animaux (11% selon le rapport 2013 de la Commission européenne).

Depuis plusieurs années, afin de se conformer à la Directive 86/609/EEC relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales, la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM) du Conseil de l'Europe procède à la révision de toutes les monographies

concernées par les essais sur animaux. Par ailleurs la DEQM a engagé via son Programme de standardisation biologique (BSP), 13 programmes de développements de méthodes alternatives à l'expérimentation animale (3R) appliqués aux médicaments biologiques.

La Direction des Contrôles de l'ANSM, en tant que premier laboratoire européen libérateur de vaccins à usage humain, contribue activement aux travaux européens dédiés aux 3Rs au sein des groupes de travail de la Pharmacopée européenne, mais aussi en lien avec l'EPAA et l'OMS au niveau international.

Isabelle FABRE

CONTRIBUTION ET APPLICATION PAR L'ANSM DE LA STRATEGIE 3Rs DANS LE CADRE DE LA LIBERATION DES MEDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES A USAGE HUMAIN*

S. MORGEAUX, S. PRIEUR, H. THEVENIN, D. GARCIA, F. CANO et D. SAUVAIRE

CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE EUROPÉEN DES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES À USAGE HUMAIN

En Europe, la production et le contrôle qualité des médicaments à usage humain représentent une part non négligeable (11%) de la totalité des animaux utilisés expérimentalement. Dans environ 57% des cas, cette utilisation est à des fins de conformité vis-à-vis des diverses réglementations (européenne, nationale ou internationale) et dans un tiers des cas uniquement pour la conformité vis-à-vis de la réglementation européenne¹. Conformément à la directive 2001/83/EC, Article 114 amendée par la Directive 2004/27/EC, les médicaments immunologiques à usage humain sont soumis à une libération systématique de chaque lot de produit fini par un Laboratoire Officiel de Contrôle des Médicaments (OMCL) avant leur mise sur le marché européen. Cette libération, effectuée par un Etat Membre du Réseau Européen, doit être reconnue mutuellement par l'ensemble des Etats Membres². La libération par l'OMCL est basée d'une part, sur la lecture critique du protocole de production et de contrôle du lot fourni par le fabricant, et d'autre part, sur des contrôles pertinents effectués sur ce lot par l'OMCL². Ces contrôles sont principalement axés sur des essais de sécurité et d'activité dont certains sont particulièrement consommateurs d'animaux. En soi, cette stratégie de libération en reconnaissance mutuelle a un impact non négligeable sur la baisse de la consommation

*actualisation réalisée à mi-année 2013

Sommaire

Edito	Page 1
contribution et application par l'ansm de la stratégie 3Rs dans le cadre de la libération des médicaments immunologiques a usage humain	Page 1
Partenaires de FRANCOPA	Page 10

du nombre d'animaux utilisés pour contrôles étant donné qu'au maximum un test est réalisé pour 32 pays (28 Etats Membres, Suisse, Norvège, Islande et Lichtenstein)³.

Afin de se conformer à la Directive 86/609/EEC⁴ (relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques), la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et des Soins de Santé (DEQM) du Conseil de l'Europe œuvre depuis plusieurs années à la conception, mise en place et application d'une stratégie de Réduction, Raffinement/optimisation et Remplacement « stratégie 3Rs » des essais sur animaux^{3,5}. La conception d'un remplacement d'un essai *in vivo* par une méthode alternative *in vitro* requiert que celle-ci soit correctement validée en évaluant et en vérifiant, entre autres, ses caractéristiques de performance par rapport à la méthode initiale. Aussi la DEQM doit, au travers de son Réseau des OMCLs, s'assurer de l'application de la stratégie 3Rs tout en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité des lots libérés. Cette mission est assurée par la DEQM avec le support des six membres de « l'Official Control Authority Batch Release (OCABR) Advisory Group ». Celui-ci conçoit et met en place des guides pour faciliter la stratégie et le fonctionnement correct de la libération au sein du Réseau des OMCLs. L'«OCABR Advisory Group» a donc considéré comme critique le sujet de la validation des méthodes alternatives 3Rs et a débuté une réflexion en profondeur afin de garantir avec succès l'application de la stratégie 3Rs. En tant que membre de l'«OCABR Advisory Group», la Direction des Contrôles (CTROL) de l'ANSM est force de propositions sur la base des diverses validations qu'elle a entreprises en vue d'utiliser des méthodes alternatives.

Au fil des années, l'implication de la DEQM et du réseau des OMCLs pour le concept des 3Rs s'est traduite réglementairement par l'élaboration et/ou la révision des chapitres/monographies de la Pharmacopée Européenne³ avec une mise en application au niveau du réseau des OMCLs, au travers des Guidelines OCABR dédiés à la libération des médicaments immunologiques à usage humain². Cette adhésion à la stratégie 3Rs a été parallèlement approuvée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)^{6,7} mais toutefois avec des contraintes inhérentes aux produits fabriqués à l'international. Néanmoins, un travail d'harmonisation est désormais réalisé entre la réglementation de la Pharmacopée Européenne et celle de l'OMS lors de la révision soit des chapitres/monographies européens soit des guidelines internationaux.

Afin d'appliquer au mieux la directive 2010/63/EU dès janvier 2013⁸, la Communauté Européenne s'est fortement investie dans la stratégie 3Rs au travers de diverses Instances Européennes : le Centre Européen de Validation des Méthodes Alternatives (ECVAM), la Plateforme Européenne pour les Alternatives (ECOPA) et les Partenaires Européens pour les Approches Alternatives aux tests sur Animaux

(EPAA). Dans un objectif de sensibilisation et de pédagogie des OMCLs et fabricants, deux congrès ont été organisés par la DEQM en 2008 (Dubrovnik, Croatie) et 2011 (Strasbourg, France) afin de promouvoir et de réaliser un bilan sur les développements et validations des méthodes alternatives. La mise en œuvre de la stratégie 3Rs repose non seulement sur l'ensemble de ces Instances Européennes mais aussi sur l'implication technique et scientifique des fabricants de médicaments immunologiques et des OMCLs.

En tant qu'OMCL français pour le contrôle et la libération des médicaments immunologiques à usage humain, la CTROL de l'ANSM contribue activement à la stratégie 3Rs tant sur le plan réglementaire que sur le plan technique et scientifique.

CONTRIBUTIONS DE L'ANSM AUX MODIFICATIONS RÉGLEMENTAIRES POUR L'APPLICATION DE LA STRATÉGIE 3RS ET DE LA DIRECTIVE 2010/63/EU

Recensées dans le tableau N° 1, les modifications réglementaires sont au nombre de 28 pour 15 gammes de produits différents et concernent 17 remplacements/alternatives (dont 2 aboutissent à une suppression du test *in vivo*), 7 raffinements/optimisation et 3 suppressions sans test *in vitro* de remplacement. Si la Pharmacopée Européenne favorise l'introduction de méthodes alternatives *in vitro* aux tests sur animaux, celles-ci ne permettent pas toujours de quantifier le même paramètre de sécurité, d'efficacité ou d'activité que le test *in vivo* initial. De plus, il est souvent difficile voire impossible de démontrer une corrélation entre le test *in vitro* et le test *in vivo*. C'est pourquoi, certains tests alternatifs *in vivo* sont parfois introduits uniquement pour influencer sur le bien-être des animaux. C'est notamment le cas des tests d'immunogénicité en alternative aux tests d'activité d'épreuve (valences Diphtérie, Tétanos et vaccin Rage) ou des tests d'épreuve létale modifiés en tests d'épreuve paralytique (valence Tétanos et vaccin Rage).

Dans ce contexte, les représentants de la Délégation Française de la Pharmacopée, au groupe 15 de la Pharmacopée Européenne « Sérum et Vaccin à usage humain », ont été à l'initiative de la révision des monographies relatives à 10 vaccins afin d'introduire un test d'efficacité/activité du vaccin *in vitro*, alternatif au test initial *in vivo* (tableau N° 1). Ces révisions réglementaires ont été étayées scientifiquement par les résultats :

- de développements méthodologiques réalisés à la CTROL (vaccins Pertussis à germes entiers, et dont certains ont fait l'objet de publications internationales: vaccins Rage^{9,10} et Antivarolioliques¹¹)
- d'études collaboratives DEQM en tant que chef de projet pour le vaccin Poliomyélite Inactivée¹² ainsi que pour le vaccin Hépatite A¹³, basées sur le développement méthodologique réalisé à la CTROL

qui fût concrétisé par deux publications internationales^{14,15}

- d'études collaboratives OMS voire mixtes avec la DEQM en tant que participant en ce qui concerne les vaccins Fièvre Jaune, Poliomyélite vivante, valences Diphtérie et Tétanique et Pertussis acellulaire.

Grâce à son investissement au niveau Européen, la CTROL est devenue aussi un acteur privilégié de l'évolution de la réglementation internationale. En effet, l'OMS fait appel, d'une part, à son expertise lors des révisions/conceptions des guidelines (SRT) spécifiques des médicaments immunologiques, et d'autre part, à un expert de la CTROL qui participe au Comité d'Experts à la Standardisation Biologique (ECBS) pour évaluer et adopter les guidelines nouveaux ou révisés. La CTROL contribue de ce fait à l'harmonisation réglementaire et permet d'éviter de possibles contradictions entre les deux instances.

APPLICATION DES 3RS POUR LE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES À USAGE HUMAIN EN VUE DE LEUR LIBÉRATION

Afin d'encadrer la mission de libération des lots des produits immunologiques à usage humain et de s'assurer de l'application au quotidien de la stratégie des 3Rs, la DEQM a instauré un groupe de travail, le « Drafting Group » en charge de la rédaction/révision des guidelines OCABR. La CTROL est représentée par un expert au sein de ce groupe de 6 membres.

La version 2013 de la Procédure Administrative OCABR stipule, entre autres, que les OMCLs doivent s'assurer de la sécurité et de l'efficacité des lots de produits qui seront commercialisés dans le respect des principes des 3Rs². Cette position est retranscrite plus concrètement dans chaque guideline OCABR spécifique pour les contrôles à réaliser par les OMCLs :

- les tests *in vivo* sont réalisés uniquement sur le produit final vrac (PFV) si plusieurs produits finis (PF) sont formulés à partir d'un unique PFV
- si une alternative *in vitro* est réglementairement permise, elle est mentionnée en plus du test *in vivo* initial
- si aucune alternative *in vitro* n'existe, le guideline donne la possibilité de réduire le nombre de lots à contrôler après approbation par le Réseau des OMCLs sur la base d'un dossier déposé par le requérant. Cette demande concerne un dossier déposé par le requérant, qui est spécifique d'un produit et d'un fabricant. Le dossier doit présenter la régularité de production du produit basée sur les résultats *in vivo* du fabricant et de l'OMCL avec un test d'homogénéité, la comparaison des résultats à la spécification requise ainsi que la stratégie de contrôle souhaitée par l'OMCL.

Dans ce cadre, la CTROL a défini une stratégie de contrôle 3Rs pour des produits nécessitant des tests de contrôle *in vivo*. Ainsi, un raffinement a été appliqué pour l'activité tétanique des vaccins en remplaçant l'épreuve létale du test par une épreuve paralytique.

Pour les vaccins combinés incluant les valences Diphtérie, Tétanos, Pertussis à germes entiers et acellulaire, ainsi que pour les vaccins Rage, une réduction des lots à contrôler a été mise en place après avoir obtenu l'agrément de la

DEQM et du réseau des OMCLs sur la base de dossiers déposés. Pour les vaccins Rage, conformément au guideline OCABR, 10 % des PF qui sont libérés sont contrôlés. Pour d'autres vaccins, tels que le DTCoq® et l'Infanrix Tétrax®, un test d'activité monodose a été validé ce qui permet de réduire encore le nombre d'animaux.

En complément de ces réductions de contrôle *in vivo*, des tests *in vitro* quantifiant le contenu antigénique des valences bactériennes ou virales ont été parallèlement mis en place afin de suivre la régularité de production du PF.

Pour d'autres spécialités, le test *in vivo* a été supprimé et remplacé par un test alternatif soit *in vitro* (valences Poliomyélite inactivée, vaccins Hépatite B et Antivaricelle), soit par un test *in vivo* utilisant un animal non simien (Poliomyélite vivante). En ce qui concerne les vaccins contenant la valence Hépatite A, la CTROL dispose d'un test *in vitro* qui est en cours d'adoption au niveau de la Pharmacopée Européenne. Aussi, une réflexion est également en cours pour évaluer la faisabilité de réaliser le test en monodose.

Cette politique globale de mise en œuvre des 3Rs au fil des années a permis à la CTROL de prendre en charge de nouvelles spécialités vaccinales et donc d'augmenter le nombre de lots contrôlés tout en réduisant de moitié l'utilisation des animaux pour ces contrôles.

CONTRIBUTIONS ACTUELLES AUX DÉVELOPPEMENTS DE MÉTHODES ALTERNATIVES AUX TESTS SUR ANIMAUX

L'implication de la CTROL dans la stratégie 3Rs ne s'arrête pas à une contribution sur l'introduction de tests alternatifs au niveau de la réglementation européenne et à une application de celle-ci *stricto-sensu* au niveau des contrôles. Comme déjà mentionné, la CTROL participe activement au Programme de Standardisation Biologique (BSP) de la DEQM qui permet l'introduction de méthodes alternatives au niveau de la Pharmacopée européenne⁵. Concernant les vaccins bactériens (tableau N° 2), elle participera à l'étude collaborative DEQM pour remplacer le test de Kendrick pour la valence pertussique à germes entiers.

La CTROL est aussi très active dans le développement de méthodes *in vitro*, qui après validation en interne, peuvent être proposées comme alternatives prometteuses aux Instances Européennes (tableaux N° 2 et N° 3). Ainsi, en tant que membre du comité technique de l'EPAA, elle participe activement à deux projets : l'un concernant les vaccins rage humain, et l'autre pour les vaccins contenant les valences Diphtérie et Tétanos. Le projet finalisé «valences Diphtérie et Tétanos» est en phase d'étude collaborative DEQM. Ayant publié sur le développement d'un ELISA pour quantifier l'antigène tétanique¹⁶, la CTROL s'est vue confier le rôle de Co-Chef de projet de cette étude qui inclura également un ELISA pour quantifier l'antigène diphtérique (tableau N° 2).

En revanche, le projet EPAA moins avancé pour le vaccin Rage, nécessite encore une étude de faisabilité inter-laboratoires afin de sélectionner la méthode ELISA la plus pertinente pour déterminer le contenu en glycoprotéine du vaccin et ainsi remplacer le test de challenge NIH sur souris. La CTROL participe actuellement à la conception du protocole incluant, à côté de deux autres méthodes candidates, la méthode ELISA qu'elle a développée^{9,10} (tableau N° 3) .

Parmi les nombreuses techniques en cours de développement chez les fabricants et les OMCLs (voir tableau N°2 et N° 3), la CTROL s'est focalisée majoritairement sur des méthodes alternatives pour des spécialités largement commercialisées et pour lesquelles, les tests d'activité *in vivo* sont des tests d'épreuve (vaccins et immunoglobulines Rage ainsi que les vaccins contenant les valences Diphtérie, Tétanos et Pertussis). Pour les vaccins bactériens, elle participe à la mise en place d'un test d'immunogénicité sur cobayes afin de quantifier les anticorps induits par l'ensemble des valences Diphtérie, Tétanos associées ou non au Pertussis Acellulaire.

Un développement est également en cours pour les immunoglobulines antirabiques d'origine équine (tableau N° 3). En effet, la CTROL a décidé de développer et valider un test *in vitro* de quantification des anticorps neutralisants. Cette méthode ELISA de type compétitif a aussi été optimisée pour être applicable aux immunoglobulines d'origine humaine et s'affranchir ainsi du test *in vitro* officiel qui nécessite l'utilisation de virus rabique. L'objectif de la CTROL est de promouvoir cette technique auprès de la DEQM afin qu'elle puisse être appliquée également au dosage des anticorps neutralisants du test d'immunogénicité sur souris, développé pour le contrôle des vaccins rabiques et qui requiert l'utilisation du virus rabique. L'ensemble de ce travail est en cours de

valorisation par la soumission d'une publication dans une revue internationale.

Enfin, la CTROL se consacre à la mise en place et à la validation du Monocyte Activation Test (MAT) pour remplacer le test des pyrogènes sur lapins. Ce développement initial pour les médicaments chimiques est en cours d'adaptation et d'optimisation aux médicaments immunologiques ainsi qu'à d'autres produits injectables. En conséquence, la CTROL s'est focalisée sur deux approches différentes : l'utilisation d'une lignée de monocytes humains et les cellules de sang total humain non congelé¹⁷. Ce développement nécessite encore des optimisations avant d'envisager toute proposition de standardisation biologique au niveau européen.

CONCLUSION

Si depuis 1986, la stratégie 3Rs s'est fortement implantée en Europe, c'est grâce à l'impulsion et au travail de fond que réalise constamment la DEQM au travers de l'élaboration de la Pharmacopée Européenne, de l'expérience acquise lors de la libération des médicaments immunologiques vétérinaires et à usage humain et de son programme BSP. Plus de 30 monographies/chapitres généraux ont été révisés pour introduire une alternative aux tests sur animaux³ dont deux tiers pour les vaccins à usage humain et un tiers pour les vaccins vétérinaires. De plus, sur 125 projets BSP réalisés en quatorze ans, 21 ont été dédiés à l'établissement de méthodes alternatives à l'animal¹⁸. Treize de ces projets ont concerné les vaccins à usage humain, 6 autres projets étaient relatifs aux vaccins pour usage vétérinaire et enfin les 2 derniers projets étaient dédiés aux produits sanguins et produits biologiques¹⁹. Ce travail de longue haleine devrait se poursuivre dans les années à venir : 4 projets BSP sur 13 (3 pour les vaccins à usage humain et 1 pour les vaccins vétérinaires) sont consacrés aux méthodes alternatives en 2013 ainsi que 2 projets BSP sur 10 en 2014 pour les vaccins à usage humain²⁰.

L'ANSM est l'autorité qui libère le plus grand nombre de lots de vaccins à usage humain par an, soit au moins 35 % des lots qui circulent sur le marché européen. De ce fait, la Direction des Contrôles de l'ANSM a acquis, au fil des ans, une expertise reconnue sur une gamme étendue de médicaments immunologiques à usage humain qu'elle met au profit de la réglementation européenne et internationale. Elle doit cette excellence à la diversité des spécialités qu'elle libère. En effet, la libération de vaccins aux contrôles très spécifiques (valences Diphtérie, Tétanos, Pertussis, Poliomyélite oral), ainsi que de produits dont elle libère la majorité des lots (Fièvre Jaune, Rage et immunoglobulines humaines anti-rabiques), fait de la CTROL un OMCL averti pour une réflexion globale de mise en œuvre de la stratégie 3Rs.

De ce fait, la CTROL, est considérée comme un OMCL acteur et moteur au sein du Réseau Européen en contribuant de façon majeure aux trois axes de la stratégie 3Rs : conception de méthodes alternatives, application concrète dans le contrôle de routine et évolution de la réglementation. L'application de la stratégie 3Rs par la CTROL depuis 2001 permet de réduire en moyenne respectivement de 75% et de 67% le nombre de souris et de cobayes par an utilisés lors de tests *in vivo*.

Enfin, l'un des objectifs à long terme de la Direction des Contrôles est de poursuivre cette collaboration et coopération avec les diverses Instances Européennes afin de, non seulement promouvoir la stratégie 3Rs, mais aussi d'œuvrer pour qu'elle soit applicable et adaptable à la majorité des méthodes *in vivo* qui existent encore actuellement.

Références

- (1) 6ème rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins statistiques dans l'Union Européenne. Commission des communautés européennes. COM (2010) 511.
- (2) EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release. PA/PH/OMCL (13) 66 DEF.
- (3) Milne C, Buchheit K-H. EDQM's 3R activities in the field of quality control of vaccines. Altex Proceeding. 2012; 1/12 Proceeding of WC8, p.65-69
- (4) Directive 86/609/EEC : OJ L358, 18.12.1986, p.1.
- (5) Behr-Gross ME, Spieser JM. Contributions of the European OMCL Network and Biological Standardisation Programme to animal Welfare. Altex 2006, 23, p.21-28.
- (6) Milstein J, Grachev V, Padilla A, Griffiths E. WHO activities towards the three Rs in the development and control of biological products. In : Brown F, Cussler K, Hendriksen C editors. Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products. Dev. Biol. Stand, 1996, p.31-39.
- (7) Shin J, Lei D, Conrad c, Knezevic I, Wood D. International regulatory requirements for vaccine safety and potency testing: a WHO perspective.
- (8) Directive 2010/63/EU : OJ L276, 20.10.2010, p.33.
- (9) Fournier-Caruana J, Poirier B, Haond G, Jallet C, Fuchs F, Tordo N, Perrin P. Inactivated rabies vaccine control and release : use of an ELISA method. Biologicals, 2003. 31; 9-16.
- (10) Gibert R, Alberti M, Poirier B, Jallet C, Tordo N, Morgeaux S. A relevant *in vitro* ELISA test in alternative to the *in vivo* NIH test for human rabies vaccine batch release. Vaccine, 2013, 31, p6022-6029.
- (11) Leperc-Goffart I, Poirier B, El Zaouk A, Tissier MH, Fuchs F. New generation of cell culture assay for smallpox vaccine potency. J. Clin. Microbiol., 2003, 41 (8), p3687-3689.
- (12) Morgeaux S, Milne C, Daas A. Feasibility study to develop a common *in vitro* D antigen assay for inactivated poliomyelitis vaccines. Pharmeuropa Bio, 2005, 1 p19-25.
- (13) Morgeaux S, Variot P, Daas A, Costanzo A. Validation of a New ELISA method for *in vitro* potency testing of Hepatitis A vaccines. Pharmeuropa Bio & Scientific Notes (soumis).
- (14) Poirier B, Morgeaux S, Variot P, Fuchs F. *In vitro* potency assay for Hepatitis A vaccines : development of a unique economical test. Biologicals, 2000, 28, p247-256.
- (15) Poirier B, Variot P, Delourme P, Maurin J, Morgeaux S. Would an *in vitro* ELISA test be a suitable alternative potency method to the *in vivo* immunogenicity assay commonly used in the context of international hepatitis A vaccine batch release? Vaccine, 2010, 28, p1796-1802.
- (16) Prieur S, Broc S, Gal M, Poirier B, Fuchs F. Development of an *in vitro* potency test for tetanus vaccines. Dev. Biol., 2002, 111, p37-46.
- (17) François C, Neveu J, Sauvaire D, Bonnet P-A, Tissier M-H. *In vitro* pyrogenicity of gram-positive bacteria validation of the kit using fresh human whole blood. Pharmeuropa Scientific Notes, 2006-1, p17-21.
- (18) www.edqm.eu/en/Alternatives-to-animal-testing-1483.html
- (19) www.edqm.eu/fr/BSP-programme-for-3Rs-1534.html
- (20) www.edqm.eu/en/BSP-Work-Programme-609.html

TABLEAU N°1 CONTRIBUTIONS DE LA DIRECTION DES CONTRÔLES AUX MODIFICATIONS RÉGLEMENTAIRES POUR L'APPLICATION DE LA STRATÉGIE 3RS ET DE LA DIRECTIVE 2010/63/EU AUX MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

	Valences vaccinales/ immunoglobulines/ produits	Test initial	Test alternatif	Références
En Application	Diphthérie	1) Activité (test d'épreuve létale sur cobayes immunisés) multidoses 2) Toxicité spécifique de l'anatoxine sur cobayes	1a) Activité (challenge, test d'épreuve létale sur cobayes immunisés) monodose 1b) Immunogénicité (cobayes/souris + ELISA ou cellules VERO) 2) Toxicité spécifique de l'anatoxine sur cellules VERO	Sur cobayes : 2.7. 6 Vol. 5.7 ; PharmEuropaBio 2003-2 et 2006-1. Sur souris : SRT OMS BS/2012.2188 0443 Vol. 6; SRT OMS BS/2012.2188
	Tétanos	Activité (challenge, test d'épreuve paralytique sur souris/cobayes immunisés) multidoses	1) Activité (challenge, test d'épreuve paralytique sur souris/cobayes immunisés) monodose 2) Immunogénicité (souris/cobayes + ELISA/ToBI)	Sur cobayes : 2.7.8 Vol. 5.7 ; PharmEuropaBio 2001-2 Sur souris : SRT OMS BS/2012.2189
	Pertussis acellulaire	1) Immunogénicité monodose (souris + ELISA) 2) Toxicité résiduelle et réversion de l'anatoxine : test à l'histamine sur souris (test d'épreuve létale)	1) Immunogénicité (cobayes + ELISA) pour les vaccins combinés 2a) Toxicité résiduelle et réversion de l'anatoxine : test à l'histamine sur souris (point final : températures corporelles) 2b) Agrégation des cellules CHO pour l'anatoxine	2.7.16 Vol. 7.5; PharmEuropaBio 2009-1. SRT OMS BS/2011.2156 2.6.33 Vol. 7.8 SRT OMS BS/2011.2156 1356 ; SRT OMS BS/2011.2156
	Pertussis à germes entiers	1) Toxicité spécifique sur souris : test du gain de poids 2) Activité (test d'épreuve létale sur souris immunisées)	1) Réduction du nombre d'animaux 2) Agrégation des cellules CHO: Détermination de la présence de toxine pertussique	0161 Vol 7 ; SRT OMS N°941- 2007
	Poliomyélite inactivé	Immunogénicité (poulets/cobayes/rats + séro-neutralisation sur cellules)	Antigénicité (ELISA) (12)	2.7.20 Vol. 5.6 ; PharmEuropaBio 2005-1: Abolition possible du test initial
	Rage	1) Activité NIH (test d'épreuve létale sur souris immunisées) multidoses 2) Test de thermostabilité sur souris	1a) Introduction de la méthode monodose 1b) Activité NIH (test d'épreuve paralytique sur souris immunisées) 1c) Immunogénicité (souris + neutralisation sur cellules) 1d) Antigénicité de la glycoprotéine forme native (9,10) 2) /	0216 Vol. 6.0 0216 Vol. 6.1 0216 ; Adoption à la COM de juin 2013 Abolition du test initial
	Hépatite B	Immunogénicité (souris + ELISA)	Antigénicité (ELISA)	2.7.15 Vol 3 2001
	Fièvre Jaune	Activité : dose létale 50 (souris)	Activité : pouvoir infectieux (culture cellulaire)	0537 Vol. 7.5. SRT OMS BS/2010.2131 Abolition du test initial
	Poliomyélite vivante	Neurovirulence sur singes sur lots de semence virale et monovalents	1) Neurovirulence sur souris transgéniques 2) Marqueurs génétiques (MAPREC): régularité de production	0215 Vol 5.3. SRT OMS BS/2012.2185 0215 Vol 5.3. SRT OMS BS/2012.2185
	Antivarolique	Activité sur oeufs	Activité sur culture cellulaire (11)	0164 Vol 5.4 SRT OMS N°926 2004
	Rougeole, Oreillons, Rubéole, Varicelle	Neurovirulence/neurotropisme sur singes sur lots de semence virale	/	0213, 0538, 0162 et 0648 Vol. 6.1: Abolition du test initial. Effectué uniquement en préclinique
	Vaccins à usage humains	Activité par test d'épreuve létale	Activité par test d'épreuve paralytique	0153
		Test de toxicité anormale	/	0153 ; 2.6.9 Vol 5.0 : Abolition du test en routine si démontré en régularité de production
Immunoglobuline humaine tétanique	Titrage sur souris des Ig tétaniques par neutralisation de la toxine	Titrage des Ig tétaniques par ELISA ou par inhibition de l'anatoxine (TIA)	0398 Vol. 7.2 ; PharmEuropaBio 2009-1	
Certains vaccins et produits biologiques	Test des pyrogènes sur lapins	1) Recherches des endotoxines bactériennes produites par les bactéries Gram (-) par gélicofixation, turbidimétrie ou colorimétrie	2.6.14 Vol. 5.0	
		2) Recherche des divers types de pyrogènes-like par le test MAT	2.6.30 Vol 6.7	
En cours d'adoption	Hépatite A	Immunogénicité (souris + ELISA)	Antigénicité (ELISA) (13, 14, 15)	2.7.14 ; En enquête publique dans PharmEuropa

En brun : Experts de la Direction des Contrôles de l'ANSM à la Pharmacopée Européenne en tant qu'Instigateurs pour l'évolution réglementaire et la révision des chapitres/monographies

En orange: Direction des Contrôles de l'ANSM en tant que Project Leader/Participants d'études collaboratives EDQM ou Concepteur/Développeur de méthodes alternatives

TABLEAU N°2
MÉTHODES ALTERNATIVES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT POUR LES VACCINS BACTÉRIENS

	Valences vaccinales	Tests	Objectifs	En cours/Perspectives
Etudes collaboratives	Diphtérie et Tétanos	Antigénicité par ELISA indirect : avec AcM (16)	Standardisation du test pour vérifier la régularité de production par la détermination du contenu en anatoxines et l'évaluation du degré d'adsorption	Etude collaborative EDQM en phase 1. Introduction de ce test pour le suivi de production dans les monographies de la Ph. Eur : 0443 et 0452
	<i>Pertussis</i> à germes entiers	Immunogénicité (souris/cobaye + ELISA)	Standardisation du test pour remplacer test d'activité : test de Kendrick (challenge sur souris)	Etude collaborative EDQM en phase 1. Test alternatif au test Kendrick dans le chapitre de la Ph. Eur : 2.7.07
Développements	Tétanos	Test de clivage de VAMP-2 : Test Binacle	Etude de faisabilité pour remplacer le test de toxicité résiduelle et de réversion de l'anatoxine	Demande formulée auprès de l'EDQM pour standardiser la méthode. Introduction de ce test dans la monographie de la Ph. Eur : 0452
	Diphtérie et Tétanos	Antigénicité par ELISA : avec AcP	Etude de faisabilité d'un test d'activité <i>in vitro</i> pour vérifier la régularité de production	Remplacer le test d'activité <i>in vivo</i> (challenge) dans les chapitres de la Ph. Eur: 2.7.06 et 2.7.08
		Tests physicochimiques et immunochimiques	Etude de faisabilité pour caractériser les anatoxines pour vérifier la régularité de production	Introduction d'une caractérisation dans les monographies de la Ph. Eur : 0443 et 0452
	<i>Pertussis</i> acellulaire	Tests combinés E-HPLC et fixation carbohydate	Etude de faisabilité pour remplacer le test à l'histamine : vérification de l'absence de toxine pertussique résiduelle	Validation étendue à la sensibilité de la méthode. Test alternatif au test à l'histamine (<i>in vivo</i>) dans la monographie de la Ph. Eur : 1356
		Cultures cellulaires (rat) avec quantification de l'AMPc	Etude de faisabilité pour remplacer le test à l'histamine : vérification de l'absence de toxine pertussique résiduelle	Amélioration de la sensibilité. Test alternatif au test à l'histamine (<i>in vivo</i>) dans la monographie de la Ph. Eur : 1356
		Antigénicité par ELISA : avec AcP	Etude de faisabilité d'un test d'activité <i>in vitro</i> pour vérifier la régularité de production	Remplacer le test d'activité <i>in vivo</i> (immunogénicité) dans le chapitre de la Ph. Eur: 2.7.16
		Essais biochimiques	Etude de faisabilité comme alternative au test à l'Histamine et vérifier la régularité de production	Remplacer le test à l'histamine dans le chapitre de la Ph. Eur 2.6.33
		Essai (modifié ou non) sur cellules CHO	Etude de faisabilité comme alternative au test à l'Histamine	Réflexion pour harmoniser la méthode en vue de standardiser une référence. Remplacer le test à l'histamine dans le chapitre de la Ph. Eur 2.6.33
	Diphtérie, Tétanos et <i>Pertussis</i> acellulaire	Immunogénicité (cobayes) par Multiplex	Etude de faisabilité d'un unique test d'immunogénicité pour les vaccins combinés	Réduction du nombre d'animaux utilisés
		Antigénicité par Multiplex	Etude de faisabilité d'un unique test d'antigénicité pour les vaccins combinés	Introduction de ce test pour le suivi de production dans les monographies de la Ph. Eur : 0443 ; 0452 et 2.7.16

Direction des Contrôles de l'ANSM en tant que Project Leader d'études collaboratives EDQM ou Concepteur de méthodes alternatives

TABLEAU N°3
MÉTHODES ALTERNATIVES EN COURS DE DÉVELOPPEMENT POUR LES VACCINS VIRAUX ET AUTRES PRODUITS

	Valences vaccinales/ Immunoglobulines/Produits	Tests	Objectifs	En cours/Perspectives
Développements	Immunoglobulines humaines anti-rabiques	Quantification des immunoglobulines : ELISA de compétition avec un AcM reconnaissant la glycoprotéine forme native	Etude de faisabilité pour remplacer le test de séroneutralisation sur cellules (RFFIT) utilisant du virus vivant	Rédaction d'un article par la CTROL. Proposition d'étude collaborative à l'EDQM. Test alternatif aux tests d'activité MNT et RFFIT dans la monographie de la Ph. Eur: 0723. A proposer aussi à l'OMS
	Immunoglobulines équine anti-rabiques		Etude de faisabilité pour remplacer le test MNT sur souris (challenge)	
	Rage	Immunogénicité (souris + séroneutralisation sur cellules RFFIT)	Optimisation du test qualitatif en un test quantitatif	Etude collaborative EDQM pour standardiser la méthode. Proposition de la DC de quantifier les immunoglobulines par ELISA compétitif pour remplacer le test RFFIT Test alternatif au test NIH (challenge) dans la monographie de la Ph. Eur: 0216.
		Antigénicité par ELISA utilisant un AcM reconnaissant la glycoprotéine forme native (9,10)	Etude internationale de faisabilité pour remplacer le test d'activité NIH (challenge)	Article publié dans Vaccine (10) Proposer la standardisation de cette méthode par une étude collaborative EDQM/OMS. Supprimer le test NIH dans la monographie de la Ph. Eur: 0216.
	Toxine botulinique	Essai sur l'endopeptidase	Remplacer le test d'activité létale chez la souris	Remplacer le test d'activité dans la monographie de la Ph. Eur: 0360.
		Essai sur systèmes cellulaires	Détection de la toxine botulinique et évaluation de la propriété neutralisante des antitoxines	Mise en application par un fabricant. Remplacer le test d'activité dans la monographie de la Ph. Eur: 0360.
	Détection des agents étrangers vaccins à usage Humain	Essai par PCR en temps réel	Détection des virus adventices. Comparaison des sensibilités de détection entre animal et PCR en temps réel	Remplacement des méthodes sur animaux
	Vaccins/produits biologiques/ médicaments chimiques	Test MAT : sur cellules primaires ou lignée de monocytes humains	Etude de faisabilité pour remplacer le test sur lapins des pyrogènes si le test de recherche des endotoxines (LAL) n'est pas réalisable ou pour rechercher d'autres substances pyrogéniques	Demande formulée auprès de l'EDQM pour préparer et standardiser une référence. Révision du chapitre 20.6.30 de la Ph ; Eur. Remplacer le test des pyrogènes dans le chapitre de la Ph. Eur 2.6.08
Test MAT : sang total humain congelé ou non (17)				

Direction des Contrôles de l'ANSM en tant que Concepteur de méthodes alternatives

QUELQUES PARTENAIRES DE FRANCOIPA

ANSES

Créée le 1er juillet 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est une instance scientifique intervenant dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement, du travail, de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux. Le cœur de l'action de l'Anses est l'évaluation des risques sanitaires en vue d'éclairer la décision publique. L'Anses est un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle des ministères chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

Par ses activités de veille, d'expertise, de recherche et de référence, l'Agence couvre l'ensemble des risques (microbiologiques, physiques ou chimiques) auxquels un individu peut être exposé, volontairement ou non, à tous les moments de sa vie, qu'il s'agisse d'expositions sur son lieu de travail, pendant ses transports, ses loisirs ou via son alimentation. Cette activité repose sur la mise en œuvre d'une expertise scientifique indépendante et pluraliste au sein de collectifs d'experts, en intégrant les dimensions socio-économiques du risque.

Pour mener à bien ses différentes missions, l'Agence s'appuie notamment sur un réseau de onze laboratoires de référence et de recherche, reconnus au niveau international dans plusieurs domaines ou disciplines. Elle compte près de 1350 agents et mobilise environ 800 experts extérieurs via ses collectifs d'experts.

L'Anses a également compétence dans le champ du médicament vétérinaire, et assure l'évaluation avant mise sur le marché des pesticides et des biocides, ainsi que des produits chimiques dans le cadre de la réglementation REACH. Par ailleurs, elle travaille en partenariat avec de nombreux organismes extérieurs, nationaux et internationaux.

Ouverte sur la société, l'Agence donne une large place aux échanges avec l'ensemble des parties prenantes. Elle ouvre sa réflexion et partage ses informations avec différents acteurs : associations, communauté scientifique, collectivités, syndicats,...

Son Conseil d'administration, qui comporte les cinq collègues du Grenelle de l'environnement, met en place des comités d'orientations thématiques qui contribuent à la définition des orientations et priorités du programme de travail de l'Anses en lui faisant remonter les préoccupations de la société civile.

L'Anses publie systématiquement ses travaux sur son site Internet :

www.anses.fr et organise ou participe à une vingtaine d'événements scientifiques par an.

Suivez l'Agence sur twitter @Anses_fr



ANSM

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de garantir la sécurité des produits de santé destinés à l'homme tout au long de leur cycle de vie (médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, dispositifs de diagnostic *in vitro*, produits cosmétiques, produits de tatouage, produits biocides...).



Elle évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité de ces produits. Elle assure la surveillance et le contrôle en laboratoire, et conduit des inspections sur les sites de fabrication. Elle mène également des actions d'information sur les bénéfices et les risques de ces produits.

Etablissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé, l'ANSM s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps).

Elle emploie environ 1 000 personnes sur les sites de Saint-Denis (93), Lyon et Montpellier.

L'ANSM a repris les missions exercées par l'Afsaps et de nouvelles responsabilités en matière de surveillance, de transparence et d'information lui ont été confiées :

- mesurer régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments commercialisés ;
- favoriser un accès rapide à l'innovation thérapeutique avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- assurer la transparence des travaux des commissions et des groupes de travail ;
- promouvoir la recherche académique sur la sécurité d'emploi des médicaments. A ce titre, l'ANSM a mis en place des appels à projets à destination des organismes publics de recherche, des organismes privés de recherche à but non lucratifs et des établissements de santé afin de développer une stratégie de recherche de haut niveau scientifique ;
- renforcer la gestion des conflits d'intérêt ;
- développer l'information et sa diffusion auprès des patients, des professionnels de santé, des relais professionnels et sociétés savantes, de la presse... ;
- faire évoluer les relations avec les professionnels de santé et les patients ;
- mieux encadrer la publicité.

La Direction des contrôles, qui apporte une expertise technique et scientifique indépendante sur la qualité des produits de santé et de leur sécurité d'emploi, développe et applique depuis de nombreuses années des méthodes de remplacement de l'expérimentation animale pour évaluer la sécurité des produits cosmétiques. Par ailleurs, cette direction participe activement aux travaux actuels engagés par la Pharmacopée européenne et l'European Partnership for Alternative Approaches (EPAA).

L'objectif de ces travaux est de réduire et remplacer l'expérimentation animale appliquée aux médicaments biologiques et notamment pour le contrôle de la qualité des vaccins, domaine qui utilise beaucoup d'animaux de laboratoire.

Site internet : www.uic.fr

CEA - Direction des Sciences du Vivant

Les équipes de la Direction des Sciences du Vivant (DSV) du CEA développent des recherches dans trois grands domaines à forts enjeux sociétaux : les technologies pour la santé, les énergies bas carbone et la sécurité. Par ses programmes consacrés à la radiobiologie, à la toxicologie des radionucléides ou des nanoparticules, aux organismes photosynthétiques ou à la chimie biomimétique, la DSV participe au développement responsable des énergies décarbonées. Parallèlement, elle fait bénéficier le secteur de la santé des technologies innovantes d'imagerie, de biologie à grande échelle («omiques», biologie structurale intégrative, etc.) ou de recherche translationnelle. Enfin, la DSV a également orienté une partie de ses recherches vers la lutte contre le bioterrorisme. Dans toutes ses activités, la DSV est particulièrement attentive à l'utilisation raisonnée des modèles biologiques, notamment précliniques, et explore le potentiel des méthodes alternatives ou de la modélisation. La DSV place l'excellence et le partenariat au cœur de sa stratégie. Ainsi, les 1900 collaborateurs de ses huit instituts publient chaque près d'un millier d'articles dans des revues scientifiques internationales. Une vingtaine d'UMR avec les Etablissements nationaux (CNRS, Inserm, INRA, etc.) et les Universités (Paris Sud, Grenoble, Marseille, etc.) hébergent près de deux tiers de ses effectifs. Actrice du développement économique, la DSV mène une politique très active de valorisation de ses recherches et est très ouverte au partenariat industriel, notamment au travers de ses plates-formes technologiques.

Site internet : www-dsv cea.fr

CNRS

Le Centre national de la recherche scientifique est un organisme public, placé sous la tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Pluridisciplinaire, il couvre l'ensemble des domaines scientifiques : les sciences humaines et sociales, la biologie, la physique nucléaire et la physique des particules, les sciences de l'information, l'ingénierie et les systèmes, la physique, les mathématiques, la chimie, les sciences de la Terre et de l'Univers, l'écologie et l'environnement. Interdisciplinaire, il encourage les échanges entre les disciplines. Fort de 34 000 chercheurs, ingénieurs et techniciens, le CNRS est organisé en 10 instituts qui orchestrent la politique scientifique et 19 délégations qui

le représentent en région. Il dispose d'un budget de 3,3 milliards d'euros environ. Ses 1 053 laboratoires, dont près de 95 % en partenariat avec les universités, les grandes écoles et les autres organismes de recherche, sont répartis sur l'ensemble du territoire. Chaque année le CNRS décerne la médaille d'or, considérée comme la plus haute distinction scientifique française.

Site internet : www.cnrs.fr



FEBEA

La FEBEA est l'unique Syndicat professionnel des entreprises de beauté et de bien-être (parfumerie, cosmétiques, produits d'hygiène, de toilette, produits capillaires) reconnu au titre de la loi de 1884.

Elle rassemble plus de 350 entreprises, dont 85 % sont des PME. La FEBEA représente l'essentiel du chiffre d'affaires du secteur.

Les entreprises adhérant à la Fédération se répartissent en plusieurs syndicats professionnels, chacun correspondant à un circuit de distribution (distribution sélective, grande distribution, vente de conseil pharmaceutique, vente directe, distribution en salons de coiffure).

La FEBEA a deux principales missions :

- représenter, promouvoir et défendre les positions des adhérents ainsi que les intérêts collectifs de la profession,
- assister sur le plan national et international les adhérents afin qu'ils puissent développer au mieux leur activité.

Site internet : www.febea.fr



INERIS

L'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques a pour mission de contribuer à la prévention des risques que les activités économiques font peser sur la santé, la sécurité des personnes et des biens, et sur l'environnement. Il mène des programmes de recherche visant à mieux comprendre les phénomènes susceptibles de conduire aux situations de risques ou d'atteintes à l'environnement et à la santé, et à développer sa capacité d'expertise en matière de prévention. Ses compétences scientifiques et techniques sont mises à la disposition des pouvoirs publics, des entreprises et des collectivités locales afin de les aider à prendre les décisions les plus appropriées à une amélioration de la sécurité environnementale. Créé

en 1990, l'INERIS est un établissement public à caractère industriel et commercial, placé sous la tutelle du Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie. Il emploie 588 personnes, basées principalement à Verneuil-en-Halatte, dans l'Oise.

Au sein du pôle Dangers et Impacts sur le Vivant de la Direction des Risques Chroniques, l'INERIS développe des travaux autour des méthodes alternatives dans les domaines de la toxicologie et de l'écotoxicologie. Dans ce domaine les axes de travail concernent le développement et la validation de modèles *in vitro* et la modélisation pour évaluer la dangerosité des substances. Par ailleurs il examine l'utilisation des méthodes alternatives dans un cadre réglementaire et accompagne la certification de ces méthodes pour les industriels.



Site Internet : www.ineris.fr.
 Suivez l'INERIS sur twitter @ineris_fr

INRA

Fondé en 1946, l'Institut national de la recherche agronomique (Inra) est un organisme de recherche scientifique publique, placé sous la double tutelle du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt.

Premier institut de recherche agronomique en Europe, deuxième dans le monde, l'Inra mène des recherches sur les questions liées à l'agriculture, à l'alimentation et à la sécurité des aliments, à l'environnement et à la gestion des territoires, dans une logique de développement durable. Son budget s'élève à 882 M €. Plus de 12 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens et doctorants sont répartis dans les 13 départements scientifiques, qui animent les recherches menées au sein de 18 centres régionaux.



L'Inra occupe le 2e rang mondial et le 1er en Europe pour les publications en sciences agricoles et en sciences de la plante et de l'animal. Il entretient des partenariats scientifiques avec les grands instituts de recherche scientifique dans le monde, les universités, l'enseignement agrono-

mique et vétérinaire, et s'engage dans la construction de l'espace européen de la recherche.

Site internet : www.inra.fr

INSERM

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Seul organisme public de recherche français entièrement dédié à la santé humaine, il s'est vu confier, en 2008, la responsabilité d'assurer la coordination stratégique, scientifique et opérationnelle de la recherche biomédicale. Ce rôle central de coordinateur lui revient naturellement par la qualité scientifique de ses équipes mais également par sa capacité à assurer une recherche translationnelle, du laboratoire au lit du patient. Cette mission de coordination a conduit à la création de 10 instituts thématiques associés à l'Inserm : neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie ; cancer ; microbiologie et maladies infectieuses ; circulation, métabolisme et nutrition ; immunologie, hématologie, pneumologie ; santé publique ; technologies pour la santé ; bases moléculaires et structurales du vivant ; biologie cellulaire, développement et évolution ; génétique, génomique et bioinformatique. L'Inserm a été conçu dès l'origine dans un partenariat étroit avec les autres établissements de recherche publics ou privés, et les lieux de soins que sont les hôpitaux. Aujourd'hui, 80 % des 289 unités de recherche sont implantées au sein des centres hospitalo-universitaires, ou des centres de lutte contre le cancer.

L'Inserm regroupe 15 000 personnes pour un budget annuel d'environ 953 millions d'euros.

Depuis plusieurs années, l'Institut assume une mission d'expertise scientifique indépendante auprès des décideurs agissant dans le domaine de la santé publique (ministères, agences, caisses d'assurance maladie, mutuelles, associations...). Enfin, l'Inserm entretient une longue tradition de coopération européenne et internationale comme en témoignent les 6 300 coopérations déclarées par ses unités avec des partenaires étrangers et le nombre croissant de ses co-publications internationales, qui représentaient 47,4 % des publications de l'Institut en 2012.



Site internet : www.inserm.fr

UIC

L'UIC (Union des Industries Chimiques) est l'organisation professionnelle représentant les industriels de la chimie en

France. Ses travaux sont axés autour de cinq grands pôles de compétences : "technique", "économique", "social-emploi-formation", "innovation" et "communication".

Au sein du pôle Technique, l'expertise se concentre sur les exigences réglementaires applicables à la profession. L'encadrement des produits chimiques y occupe une large part avec notamment le règlement REACH, entré en vigueur en 2007, qui est un texte phare pour l'industrie chimique européenne. Aussi, l'UIC suit attentivement sa mise en œuvre et accompagne ses adhérents à se conformer aux dispositions imposées.



Au-delà de ses objectifs premiers d'amélioration du niveau de protection de la santé humaine et de l'environnement tout en renforçant la compétitivité et l'innovation, vise également à promouvoir le développement des méthodes alternatives pour l'évaluation des dangers liés aux substances. A ce titre, l'UIC est très attentive aux processus de développement et de reconnaissance par les autorités de telles méthodes.

Site internet : www.uic.fr

LEEM

Leem (Les Entreprises du Médicament) est l'organisation professionnelle qui fédère et représente les entreprises du médicament présentes en France. Il promeut des démarches collectives de progrès, de qualité et de valorisation du secteur.



Site internet : www.leem.org

LFDA

La Fondation Droit Animal, Ethique et Sciences est un groupe d'études, de réflexions et d'expertises pluridisciplinaires qui vise à améliorer la condition animale par une transposition juridique des nouveaux acquis scientifiques et des évolutions éthiques, liés à la vie des animaux et à leurs relations avec l'homme. Au sein de son Conseil d'administration et de son Comité scientifique, elle rassemble une vingtaine de juristes (magistrats et professeurs de droit), de scientifiques (médecins, vétérinaire, neurobiologiste, éthologue, zoologiste et sociologue) et de phi-

losophes qui mettent leurs compétences, leurs capacités scientifiques et universitaires au service d'une cause rationnelle en se gardant de tout sentimentalisme et de tout anthropomorphisme.

Créée initialement en 1977 en tant qu'association, puis devenue en 1999 fondation reconnue d'utilité publique, la LFDA est totalement indépendante de toute obédience politique ou religieuse et de toute activité commerciale.

La LFDA est la seule organisation française à œuvrer pour :

- faire connaître, améliorer et étendre les législations et réglementations nationales, communautaires et internationales visant à garantir le bien-être de tous les animaux domestiques ou sauvages vivant sous la dépendance de l'homme, et à préserver de la disparition les espèces animales vivant en liberté ;
- réformer les codes, la législation et la réglementation afin tous les animaux aptes à ressentir la douleur ou à éprouver des émotions bénéficient d'une protection renforcée ;
- promouvoir des études et des recherches philosophiques, juridiques, et scientifiques visant à valoriser la préservation de la biodiversité animale et le respect du bien-être animal, notamment dans le domaine de l'expérimentation par l'encouragement au développement des méthodes substitutives (Prix de biologie A.Kastler) ;
- promouvoir des formations et des enseignements fondés sur l'éthique et le droit liés à la connaissance scientifique de la vie animale ;
- contribuer à la diffusion de la culture appropriée à cette éthique, et à l'information liée aux avancées des sciences et du droit.



Site internet : www.fondation-droit-animal.org

OPAL

Fondée en 1968, l'OPAL (Recherche expérimentale et protection de l'animal de laboratoire) est la plus ancienne association de professionnels française à préconiser une recherche expérimentale de qualité et une utilisation raisonnée des animaux de laboratoire.

Les objectifs de l'OPAL sont de :

- contribuer au développement de méthodes substitutives valides,
- promouvoir l'éthique et les bonnes pratiques en matière d'expérimentation animale,
- proposer une réflexion de haut niveau sur l'évolution de la recherche expérimentale.

L'association rassemble des professionnels du secteur académique (Universités, Inserm, CNRS) et des industries pharmaceutique, cosmétique, chimique, agro-alimentaire et des biotechnologies.

L'OPAL participe aux groupes de travail, instances et commissions représentatives des professionnels auprès des pouvoirs publics, décerne des prix à des journalistes pour le traitement objectif des sujets se rapportant à l'expérimentation animale, récompense des travaux de thèse développant des méthodes substitutives, organise tous les 2 ans des colloques très appréciés de la communauté scientifique et des tutelles en particulier sur le thème de la fameuse règle des 3 R (Remplacer, Réduire, Raffiner).



Site internet : www.opal-association.org

SPTC

La société de pharmacologie et toxicologie cellulaire créée en 1987 sous l'impulsion du Pr Monique Adolphe a pour souci la promotion des méthodes alternatives à l'expérimentation animale dans le cadre de la recherche scientifique et des tests nécessaires pour la mise sur le marché des produits de santé incluant les produits cosmétiques, des produits chimiques et

des agrochimiques. La SPTC promeut la réduction de l'usage de l'animal de laboratoire.

Ses buts sont :

- de promouvoir tout modèle *in vitro* et *in silico* pouvant être utilisés en pharmacologie et en toxicologie.
- de développer des cultures cellulaires ou toutes autres structures sub-cellulaires ou moléculaires permettant d'étudier la pharmacologie, la toxicologie ainsi que les modèles informatiques et le fonctionnement habituel normal ou anormal de ces cellules.
- de faciliter les échanges d'informations et les relations entre toutes les personnes, les groupements et les services publics ou privés concernés par cette action.
- de diffuser des informations et des explications techniques et scientifiques auprès des médias et du public.
- d'organiser des groupes de travail ou de réflexion, des congrès, séminaires ou colloques.
- de faciliter la formation de jeunes chercheurs.
- de soutenir d'une façon générale toute initiative tendant à des fins similaires.

Site internet : www.sptc-free.fr



Directeur de la publication : Philippe HUBERT

Directeur de la rédaction : Enrico MOMBELLI

Comité de rédaction de la newsletter n°2 : S. MORGEAUX, S. PRIEUR, H. THEVENIN, D. GARCIA, F. CANO, D. SAUVAIRE, P. HUBERT

Maquette : Patrick BODU

FRANCOPA est constitué des représentants des structures suivantes :

ANSES - Agence Nationale de Sécurité Sanitaire

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CEA - Commissariat à l'Énergie Atomique et aux énergies alternatives

CNRS - Centre National de la Recherche Scientifique

FEBEA - Fédération des Entreprises de la Beauté

INERIS - Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRA - Institut National de la Recherche Agronomique

INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LEEM - Les Entreprises du Médicament

LFDA - La Fondation Droit Animal, éthique et sciences

MEDDE - Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie

OPAL - Recherche Expérimentale et Protection de l'Animal en Laboratoire

SPTC - Société de Pharmacologie-Toxicologie Cellulaire

UIC - Union des Industries Chimiques