

# L'expérimentation animale dans la découverte et la production de vaccins à usage vétérinaire

J.-Ch. Audonnet<sup>(1)</sup>, J. Lechenet<sup>(2)</sup> & B. Verschuere<sup>(3)</sup>

(1) Département de recherche exploratoire, Merial, 254, rue Marcel-Mérieux, 69007 Lyon, France

(2) Département des affaires réglementaires Europe, enregistrements biologiques, Merial, 29, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

(3) Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche (GIRCOR), 15 rue Rieux, 92100 Boulogne, France

## Résumé

Les établissements de recherche, de développement et de production des vaccins vétérinaires doivent répondre aux questions du public, aux exigences de la réglementation et aux objectifs d'amélioration de la bien-être animale, tout en assurant leur mission de production de vaccins toujours plus efficaces et plus inoffensifs. Le recours à l'animal pour la mise au point et le développement de nouveaux vaccins vétérinaires est inévitable, aucun modèle *in vitro* ne permettant de prédire la capacité d'un candidat vaccin à induire une protection chez l'espèce cible. Face aux contraintes éthiques et réglementaires, les progrès pour la mise en œuvre des meilleures conditions possibles pour l'utilisation des animaux d'expérience sont permanents. L'évolution constante dans le domaine de l'éthique animale impose un effort particulier à l'industrie pharmaceutique qui doit modifier avec rigueur les documents à l'appui de l'enregistrement en fonction de chaque nouveau développement.

## Mots clés

Développement – Embryon – Expérimentation animale – Modèle *in vivo* – Recherche – Vaccin à usage vétérinaire.

## Introduction

Depuis plusieurs années, l'expérimentation animale est un thème de débat social. Partagée entre les arguments des chercheurs qui expliquent et prouvent régulièrement la nécessité du recours à l'animal pour le progrès scientifique et médical, et la compassion pour les animaux qui seront tués et qui souffriront peut-être de ces expériences, l'opinion publique ne peut donner une réponse simple à la question : « êtes-vous pour ou contre l'expérimentation animale ? ». Selon le contexte dans lequel la question est posée, la réponse pourra être « je suis pour, mais il faudrait que les animaux ne souffrent pas, ou souffrent le moins possible » ou « je suis contre, sauf si cela doit sauver des vies humaines ou d'autres vies animales plus nombreuses ».

Les sondages d'opinion réalisés régulièrement sur ce thème révèlent invariablement que la position du public est conditionnée par le « pourquoi ? » et le « comment ? ».

Selon la raison pour laquelle on a recours à l'expérimentation animale (le « pourquoi ? »), cette expérimentation sera plus ou moins acceptée. Dans ce domaine, la santé humaine et la santé animale sont les raisons qui entraînent clairement la plus forte adhésion du public. Les conditions dans lesquelles l'expérimentation animale est réalisée (le « comment ? »), sont aussi un élément clé sur lequel s'appuiera la perception (positive ou négative) du public : le respect de la condition animale au travers du respect absolu de la réglementation et des normes professionnelles, la formation des chercheurs, la qualité des installations d'animaleries, les comités d'éthique et la présence de vétérinaires, sont des éléments clés de l'appréciation.

Face à ces interrogations de la société, le législateur a logiquement mis en place un système de textes qui encadrent l'expérimentation animale conformément aux vœux des citoyens. On voit dans tous les pays occidentaux

des réglementations de plus en plus convergentes qui demandent que l'expérimentation animale réponde obligatoirement à des nécessités de recherche, de contrôle, de sécurité du consommateur ou d'enseignement, qu'elle soit réalisée uniquement dans des établissements référencés et contrôlés par une autorité désignée, et enfin que des comités d'éthique examinent et apprécient de façon indépendante le bien-fondé de la recherche et les conditions de sa réalisation. Des centres nationaux ou internationaux subventionnés par des fonds publics ou privés ont été créés dans le but de promouvoir ou développer des méthodes scientifiques qui permettent d'utiliser moins d'animaux ou en induisant moins de douleur, de stress ou d'inconfort, le cas échéant. Ces centres (par exemple le European Centre for the Validation of Alternative Methods [ECVAM] : <http://ecvam.jrc.it/> en Italie ; le Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods [ICCVAM] : <http://iccvam.niehs.nih.gov/> aux États-Unis d'Amérique ; le European Consensus-Platform for Alternatives [ECOPA] : <http://www.ecopa.eu/> en Belgique ; et le National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research [NC3R] : <http://www.nc3rs.org.uk/> au Royaume-Uni) visent à appliquer au plus près du chercheur et de l'animal de laboratoire la règle dite des « trois R » (remplacement, réduction, raffinement) promue dès 1959 par Russell et Burch (7). Très tôt, l'industrie du vaccin vétérinaire a pris en compte les exigences réglementaires et éthiques liées à l'utilisation des animaux en recherche et développement (R&D).

L'objet de cet article est de présenter comment les établissements de recherche, de développement et de production des vaccins vétérinaires répondent aux questions du public, aux exigences de la réglementation et aux objectifs de la règle des trois R tout en assurant leur mission qui est de protéger toujours plus efficacement les animaux contre les maladies à l'aide de vaccins les plus inoffensifs possibles.

## Historique de l'expérimentation animale pour les vaccins et cadre réglementaire

Les animaux domestiques ont été associés au développement des vaccins dès l'origine du concept même de vaccin. En effet, c'est la production en grande quantité, par scarification de flancs de génisses, du virus de la « vaccine » de Jenner que la « vaccination » a pu rapidement diffuser d'abord en Europe puis dans le monde entier. Mais ce sont ensuite Pasteur et ses disciples (dont de nombreux vétérinaires) qui ont réalisé les premières expérimentations animales raisonnées à des fins de recherche et de développement de vaccins. Le vaccin de la

rage (à destination de l'homme) a été ainsi précédé par la mise au point de plusieurs vaccins vétérinaires (charbon, choléra de la poule...) qui ont confirmé la possibilité d'induire une protection solide contre les maladies infectieuses par l'immunisation avec des « vaccins ». Si les principes généraux des contrôles de qualité n'étaient bien sûr pas encore connus au XIX<sup>e</sup> siècle, il n'est pas moins édifiant de savoir que la rigueur scientifique de Pasteur l'avait déjà poussé à contrôler les « lots » de vaccin contre la rage avant de les utiliser chez l'homme en toute sécurité.

La Directive européenne 2001/82/EC (amendée le 31 mars 2004) (4) définit les produits immunologiques comme suit : « un médicament vétérinaire administré aux animaux en vue de provoquer une immunité active ou passive ou de diagnostiquer l'état d'immunité ». L'immunité active (vaccins classiques) induit des états de protection plus ou moins complets qui sont détaillés dans les indications reconnues officiellement par les autorités d'enregistrement.

De nos jours, des vaccins vétérinaires existent pour toutes les espèces et permettent de combattre toutes les grandes maladies. Ce sont des outils essentiels pour le maintien de l'état sanitaire de nos élevages et pour le bien-être des animaux de rente et de compagnie.

## Particularités de la recherche et du développement pour les vaccins vétérinaires

Si les outils qui aident à la sélection des vaccins vétérinaires et à leur production montrent une convergence inéluctable en technicité et en qualité avec les vaccins humains, un grand « avantage » pour les vaccins vétérinaires est que leur évaluation se réalise sur l'espèce cible (bénéficiaire directe du vaccin développé). Mais l'« art » de cette évaluation reste complexe, particulièrement dans le domaine vétérinaire où les équipes de R&D sont confrontées à de nombreuses espèces différentes et à des individus non standardisés quant aux niveaux de réponse immunitaire et aux spécificités de cette réponse. La plupart des maladies étant strictement spécifiques d'espèce, il est malheureusement impossible d'extrapoler facilement à une autre espèce les résultats obtenus sur une espèce donnée. Les travaux de R&D pour les vaccins vétérinaires requièrent un très grand savoir-faire dans la maîtrise des modèles animaux (sur espèces cibles) qui n'est en général obtenu qu'après de longues années de pratique et une capacité à déduire des conclusions solides d'un ensemble de données caractérisées par une grande variabilité.

Le corollaire de l'utilisation importante des espèces cibles pour la R&D des vaccins vétérinaires est que ces animaux,

bien que considérés comme des animaux d'expérimentation animale ne sont pas forcément perçus par le public comme des animaux d'expérience ou des animaux de laboratoire. Les carnivores (chiens, chats, furets, etc.) exceptés, les animaux de rente (bovins, ovins, caprins, porcs, poulets, dindes, oies, canards, etc.) ou les chevaux sont en effet rarement assimilés spontanément par le public à des « animaux de laboratoire ».

## Utilisation des animaux d'expérimentation au cours des étapes du développement des vaccins vétérinaires

La phase « pré-clinique », classique dans le développement des vaccins humains, n'existe pas pour les vaccins vétérinaires.

Ceci est dû à plusieurs raisons :

- des animaux de l'espèce cible (dits « d'expérience ») peuvent être utilisés directement, et très en amont, dans des études d'innocuité et d'efficacité ;
- les résultats obtenus n'en sont que plus pertinents pour le vaccin étudié ;
- c'est une contrainte réglementaire imposant de reproduire la maladie chez les animaux en expérience pour démontrer visiblement la protection attendue et de réaliser la démonstration de toutes les qualités du nouveau vaccin dans un environnement maîtrisé (étude en laboratoire ; partie C des 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> parties de l'Annexe 1 de la Directive européenne 2001/82/CE) (4) ;
- enfin, le temps de développement est raccourci.

L'un des bénéfices, inconnus du grand public, du recours direct à l'espèce cible est que cette démarche, très pragmatique et habituelle pour le monde vétérinaire, évite l'utilisation des nombreux rongeurs qui sont traditionnellement associés aux phases pré-cliniques des vaccins humains.

Une autre particularité est le fait que les vaccins vétérinaires qui s'adressent aux animaux de production (bovins, ovins, porcs, poulets, dindes, etc.) sont des vaccins « économiques ». Ce facteur pousse à une optimisation (en nombre de protocoles et en nombre d'animaux par protocole) des coûts de R&D et limite donc les recours inutiles. La conjonction de ces particularités fait que le processus de R&D pour les vaccins vétérinaires tend fortement à s'autolimiter pour ce qui concerne le nombre d'études et le nombre des animaux engagés dans ces

études, compte tenu de tailles des marchés beaucoup plus petites que pour les vaccins humains. La genèse d'un vaccin vétérinaire s'organise autour de plusieurs phases successives : recherche, développement, enregistrement, commercialisation et suivi post-lancement.

### Première phase : recherche

La faculté de pouvoir intervenir chez l'espèce cible dès le début de la phase de recherche est une « chance » pour la vaccinologie vétérinaire car elle permet d'avoir des réponses rapides quant à la « faisabilité » du candidat vaccin. Mais c'est à condition de disposer d'un modèle d'épreuve fiable et reproductible. C'est dans cette étape de mise au point du modèle infectieux que l'on utilise le plus d'animaux, car de nombreuses variables sont mal maîtrisées au départ. Toutefois le nombre total d'animaux utilisés à ce stade reste limité. Les contraintes éthiques, économiques et pratiques (lorsque l'on travaille par exemple avec de grandes espèces comme le cheval) sont importantes et contribuent, outre les encadrements réglementaires et éthiques, à optimiser au mieux la démarche expérimentale. Dans ces étapes, les nombres *minima* d'animaux par groupe sont validés par les biostatisticiens en fonction de la variabilité connue du modèle, de manière à garantir que les résultats seront interprétables (et donc d'éviter de faire des expériences inutiles aux plans scientifique et éthique).

Pour l'espèce cible, on utilise en moyenne 100 à 200 animaux, selon qu'il est nécessaire ou non de mettre au point le modèle d'épreuve (dans le cas d'une nouvelle maladie) et que la pathologie infectieuse à laquelle on s'adresse est simple ou non. En effet, si la reproduction expérimentale de la maladie est bien maîtrisée, quelques études seulement permettront un tri très pertinent et efficace des différentes options qui existent lors de la phase « recherche ». Dans le cas contraire, la définition d'un modèle suffisamment reproductible pour donner des informations fiables peut être longue et consommatrice d'animaux.

Au cours de la phase « recherche », un nombre assez limité de rongeurs et lapins (quelques dizaines au plus) peut servir également à la préparation de réactifs sérologiques spécifiques aux antigènes du vaccin étudié.

### Deuxième phase : développement et enregistrement

Comme pour la phase précédente, cette phase va concerner essentiellement les animaux de l'espèce cible afin de vérifier les caractéristiques intrinsèques du vaccin et de générer les données cliniques du dossier d'enregistrement. Au total, moins d'une centaine

d'animaux sont impliqués en général pour un dossier concernant un vaccin pour un mammifère, mais les vaccins pour volailles peuvent nécessiter de plus grands nombres, plus pour des raisons historiques ou de pharmacopée que par réelle nécessité scientifique ou technique.

Une exception notable est le cas des vaccins recombinés vivants (« vaccins à vecteur ») pour lesquels il faut en plus évaluer l'innocuité dans d'autres espèces (vérification de l'absence de modification du tropisme et de l'absence de virulence) afin d'étudier son comportement dans des environnements variables. Cette phase est très encadrée par les exigences réglementaires : Directives européennes 90/219/CE (utilisation en milieu confiné) (2) et 2001/18/CE (dissémination dans l'environnement, c'est-à-dire hors confinement) (3).

Le développement est aussi le moment où différents tests de contrôle doivent être mis au point pour que le fabricant puisse suivre et garantir la régularité et la qualité des lots de vaccins lors des opérations de production commerciale. Les « tests d'activité » sont traditionnellement réalisés sur des petits rongeurs de laboratoire et l'établissement d'une corrélation solide entre la réponse sérologique des rongeurs et celle de l'espèce destinataire n'est parfois pas évident. C'est souvent cette mise au point qui entraîne les plus grandes consommations d'animaux (jusqu'à plusieurs centaines voire quelques milliers dans des cas extrêmes) (6).

### Les animaux utilisés lors de l'essai terrain

Les essais cliniques sur le terrain ont pour but de vérifier en « conditions réelles » l'innocuité du vaccin sur un grand nombre d'individus « tout venant ». Le but et la conception de l'essai terrain pour les vaccins vétérinaires diffèrent clairement de la phase III des essais cliniques pour les vaccins humains qui ont pour but de démontrer l'efficacité statistique du vaccin. Nous avons vu plus haut que l'efficacité du vaccin vétérinaire est démontrée très tôt par épreuve expérimentale sur l'espèce cible, dès la phase de recherche, puis confirmée lors de la phase de développement. À ce stade, les essais n'ont donc pour but que de confirmer les résultats à grande échelle. Le principal point à retenir ici est que les essais terrain sont soumis à autorisation réglementaire et que les animaux engagés dans ces essais le sont après consentement de leurs propriétaires et n'ont donc pas le statut d'animaux d'expérimentation.

### Troisième phase : mise sur le marché (production et vente, tests de contrôle qualité)

Il faut distinguer dans ce paragraphe l'utilisation des animaux comme support direct pour la production des vaccins (exemples désormais rarissimes) de l'utilisation des animaux pour les contrôles réglementaires de qualité des vaccins commerciaux.

### Production in vivo (sur animaux ou embryons)

De nos jours très peu de vaccins utilisent des animaux pour leur production. Sont préférés de très loin pour des raisons de reproductibilité industrielle, de bio-sécurité et de coût, les productions sur cellules de lignée. Les lapins et certaines volailles sont les seuls animaux encore utilisés pour de très rares produits. La raison est souvent l'absence d'un système *in vitro* de culture de l'agent pathogène, l'animal étant malheureusement le seul support possible.

L'utilisation d'embryons de poulets (sous forme d'œufs embryonnés) est par contre beaucoup plus fréquente, l'œuf étant un système industriel très répandu pour la production de certains vaccins (l'exemple le plus connu et le plus important en volume est celui du vaccin de la grippe humaine). Nous sommes ici à la frontière entre ce qu'il est convenu de considérer comme un « animal » ou pas. De nombreux comités d'éthique établissent d'ailleurs des limites précises (âge d'incubation) pour la frontière entre l'embryon de poulet « non animal » et « animal » (5).

### Production in vitro (sur cellules primaires, cellules de lignée, milieux de culture pour bactéries)

Cette production *in vitro* ne met pas en œuvre l'utilisation d'animaux.

### Libération des lots et mise en circulation des vaccins

Si les opérations de production proprement dite n'impliquent quasiment plus l'usage d'animaux, des « techniques de contrôle » sur animaux (principalement des rongeurs) sont obligatoires afin de pouvoir « libérer » les lots de vaccins conformément aux exigences réglementaires du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces contrôles sont :

– des tests d'innocuité spécifique (sur espèce cible) et non spécifique (sur petits rongeurs) ; ces derniers tests ont disparu des obligations réglementaires alors que les premiers tendent à disparaître. En effet, après démonstration d'une bonne innocuité sur un certain nombre de lots différents de production, et si le procédé de fabrication est jugé robuste, il est possible de s'affranchir de ce test (5) ;

– des « test d'activité » dans le cas des vaccins inactivés seulement (test généralement fait sur rongeurs) : un nombre limité d'animaux est utilisé pour chaque lot (généralement une dizaine), mais le nombre total est fonction du nombre de lots de vaccins à tester. Il faut souligner que la mise en œuvre généralisée des normes de bonnes pratiques de fabrication a fortement contribué à la diminution du nombre d'animaux nécessaires au contrôle des vaccins via différents facteurs. Par exemple,

l'augmentation de la taille des lots industriels, suite à la fiabilisation des procédés, a un impact direct très concret sur le nombre d'animaux utilisés.

### Quatrième phase : soutien du produit

L'histoire d'un vaccin ne s'arrête pas à l'enregistrement et il est parfois important pour le producteur de générer des données complémentaires au dossier (mais non nécessaires à l'enregistrement pharmaceutique) qui sont utiles pour soutenir les ventes du vaccin et pour renforcer sa position concurrentielle.

Ces essais complémentaires vont concerner bien sûr les animaux de l'espèce cible et engager quelques dizaines d'animaux au maximum. Selon les cas, les essais seront faits soit en station expérimentale (animaleries de R&D, donc animaux d'expérimentation), soit sur le terrain, après autorisation administrative, avec des animaux de statut normal (on ne parlera alors pas d'animaux d'expérimentation).

Il peut être précisé que parfois l'environnement réglementaire évolue et les conclusions scientifiques sont une nouvelle fois questionnées par les autorités, non pas parce qu'elles ne sont plus fondées, mais parce que le protocole de l'étude n'est plus conforme aux dernières exigences, obligeant ainsi de refaire cette étude voire une partie du développement (Directive européenne n° 2001/82/CE, article 27) (4).

## Progrès dans le domaine réglementaire

L'utilisation des animaux, même pour des raisons de contrôle de qualité de production se doit de répondre aux attentes du public. Les textes de base (Directive européenne 86/609/CE) (1) ont aidé les autorités à accepter une moindre utilisation et l'élimination de duplications inutiles. La mise en place de ces textes a également favorisé la modification des esprits qui a conduit à des cadres réglementaires encourageant cette diminution. Par exemple la Pharmacopée européenne (6), dans sa partie introductive sur le vaccin (Monographie n° 62) mentionne :

« Essais sur animaux. Conformément aux dispositions de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques, les essais doivent être réalisés de telle façon qu'ils utilisent le moins d'animaux possible et qu'ils réduisent au minimum toute douleur, souffrance, détresse ou nuisance durable ».

Cette tendance à la diminution des animaux pour les contrôles de qualité a surtout été rendue possible du fait de l'introduction des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et d'un nombre grandissant d'outils sophistiqués pour le contrôle de la qualité du vaccin. De très nombreux paramètres sont désormais suivis et « mis sous contrôle », permettant de mieux garantir la reproductibilité d'un lot à l'autre. Les améliorations de procédé sont mises en place après validation complète et après autorisation des autorités d'enregistrement. La qualité de production est plus prédictible, la qualité se construit durant la production, ce qui réduit ainsi les besoins de contrôle. C'est un des facteurs importants ayant permis la disparition du test de toxicité anormale demandé par la Pharmacopée européenne, qui était très consommateur de cobayes et souris. Un suivi plus rapproché du médicament après la vente a été également instauré : la pharmacovigilance. Tout problème vu lors de l'utilisation du vaccin sur le terrain peut être rapporté aux autorités et aux laboratoires producteurs. Aujourd'hui, les conclusions sur les observations du terrain confirment que les manques d'efficacité ou les réels problèmes d'innocuité sont peu nombreux (validant ainsi la qualité du développement sur espèce cible même avec un faible nombre d'animaux). De même une bonne innocuité en général des vaccins est confirmée. Ce nouvel outil a donné plus confiance à l'ensemble des acteurs pour qu'en association avec la mise en place des BPF, une réduction des tests (donc des animaux utilisés) soit entreprise.

L'utilisation très directe de l'espèce cible pour la recherche et le développement des vaccins vétérinaires est accueillie plutôt favorablement par le public quand il est averti, car les résultats pertinents générés par cette démarche contribuent à limiter très fortement le nombre d'animaux utilisés.

## Conclusion

Le recours à l'animal d'expérimentation pour la mise au point et le développement de nouveaux vaccins vétérinaires est malheureusement inévitable. Aucun modèle théorique ou *in vitro* ne permet en effet de prédire ou décrire la capacité d'un candidat vaccin à induire une protection chez l'espèce cible. Par ailleurs, le vaccin est un médicament, produit fortement réglementé pour assurer un niveau de qualité irréprochable. Face à ces contraintes éthiques et réglementaires, les chercheurs ont développé des stratégies pour limiter au maximum le nombre d'animaux utilisés. Les vétérinaires et les chercheurs de l'industrie au contact des animaux sont très conscients que la mise en œuvre de conditions visant à un bien-être optimal des animaux en expérimentation est un facteur essentiel de qualité pour les études. Tous ces personnels sont engagés dans une démarche permanente de progrès pour améliorer sans cesse les conditions d'expérimentation.



Les progrès pour la mise en œuvre des meilleures conditions possibles dans l'utilisation des animaux d'expérimentation sont permanents et constants dans le domaine de la R&D des vaccins vétérinaires. Ces progrès correspondent aux principes des trois R, déclinés espèce par espèce et modèle infectieux par modèle infectieux.

La perception du public vis-à-vis de l'expérimentation animale change au cours du temps, de même que celle des expérimentateurs, car ceux-ci font aussi partie du

« public ». La prise en compte d'une évolution constante dans le domaine de l'éthique animale demande un effort particulier dans l'environnement pharmaceutique du fait de la rigueur à observer pour la documentation des changements dans les documents de référence. Cet effort est toutefois légitime et il est directement récompensé par la fierté de réaliser des améliorations au bénéfice de l'animal. ■

## Animal experimentation in the discovery and production of veterinary vaccines

J.-Ch. Audonnet, J. Lechenet & B. Verschuere

### Summary

Veterinary vaccine research, development and production facilities must aim to improve animal welfare, respond to public concerns and meet regulatory requirements, while at the same time fulfilling their objective of producing ever-more effective and safer vaccines. The use of animal experimentation for the development of new veterinary vaccines is inevitable, as no *in vitro* model can predict a candidate vaccine's ability to induce protection in the target species. Against the backdrop of ethical and regulatory constraints, constant progress is being made in creating the best possible conditions for animal experimentation. Keeping up to date with the constant changes in the field of animal ethics requires a particular effort on the part of the pharmaceutical industry, which must make careful changes to product registration documentation in accordance with each new development.

### Keywords

Animal experimentation – Development – Embryo – In vivo model – Research – Veterinary vaccine. ■

## La experimentación con animales en relación con el descubrimiento y la producción de vacunas de uso veterinario

J.-Ch. Audonnet, J. Lechenet & B. Verschuere

### Resumen

Los establecimientos de investigación, desarrollo y producción de vacunas veterinarias deben responder a las demandas del gran público, a los requisitos reglamentarios y a los objetivos de mejora del bienestar de los animales, y al mismo tiempo cumplir su función de elaborar vacunas cada vez más eficaces e

inocuas. El recurso a los animales para poner a punto y desarrollar vacunas es inevitable, pues ningún modelo *in vitro* permite predecir la capacidad de una eventual vacuna para inducir protección en la especie destinataria. Ante las exigencias de orden ético y reglamentario, constantemente se vienen mejorando las condiciones en que se utilizan animales con fines de experimentación. El continuo progreso de la ética en este campo exige un particular esfuerzo por parte del sector farmacéutico, que debe observar un gran rigor para modificar los documentos de referencia utilizados para el registro de las vacunas en función de cada nuevo desarrollo.

#### Palabras clave

Desarrollo – Embrión – Experimentación con animales – Investigación – Modelo in vivo – Vacuna de uso veterinario.



## Bibliographie

1. Communautés européennes (1986). – Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Off. J. European Communities*, L 358, 18/12/1986, 1-28 (page web: <http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31986L0609:EN:HTML>, consultée le 30 mai 2007).
2. Communautés européennes (1990). – Directive 90/219/CEE du Conseil, du 23 avril 1990, relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés. *J. off. Union eur.*, L 117, 08/05/1990, 0001-0014 (page web : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0219:FR:HTML>, consultée le 30 mai 2007).
3. Communautés européennes (2001). – Directive 2001/18/CE du Parlement Européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil. *J. off. Communautés eur.*, L 106/1, 17/4/2001, 1-38 (page web : [europa.eu.int/eur-lex/pri/fr/oj/dat/2001/L\\_106/L\\_10620010417fr00010038.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/pri/fr/oj/dat/2001/L_106/L_10620010417fr00010038.pdf), consultée le 30 mai 2007).
4. Communautés européennes (2001). – Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires [amendée par la Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)]. *J. off. Union eur.*, L 311, 28/11/2001, 1-6 (pages Web : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0082:FR:HTML> ; directive amendée : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0028:FR:HTML>, consultées le 30 mai 2007).
5. Institutional Animal Care and Use Committee (2005). – Policy on the use of avian embryos. Page web : [http://casemed.case.edu/ora/iacuc/policies/avian\\_embryos.cfm](http://casemed.case.edu/ora/iacuc/policies/avian_embryos.cfm) (consultée le 30 mai 2007).
6. Pharmacopée européenne (2005). – Vaccins pour usage vétérinaire. Monographie n° 62. Pharmacopée européenne. Site web : <http://online.pheur.org/entry.htm> (consultée le 30 mai 2007).
7. Russell W.M.S. & Burch R.L. (1959). – The principles of humane experimental technique. Methuen & Co., Londres.

