PROTECTION DES ANIMAUX

GRI Standards :

103 : Approche Managériale

RÉSUMÉ

En tant que leader mondial diversifié de la santé, centré sur les besoins des patients, Sanofi est moralement et légalement tenu de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses médicaments, vaccins, dispositifs médicaux et produits de santé grand public. Outre les exigences réglementaires, l'utilisation responsable des animaux reste essentielle dans les processus de recherche et de production. Les animaux ne représentent qu'une petite composante, mais font partie intégrante de la stratégie globale de recherche, de contrôle et de production qui comprend des méthodes ne faisant pas appel aux animaux et de la recherche clinique.

La recherche impliquant des animaux pose des dilemmes non seulement aux scientifiques qui utilisent des animaux dans la recherche médicale, mais aussi à la société dans son ensemble. Chez Sanofi, le consensus est que l'utilisation d'animaux pour la recherche est justifiée lorsqu'il existe des avantages clairs pour la santé humaine et lorsque les principes des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux) sont appliqués.

Comme élément clé de la responsabilité sociale de l'entreprise, Sanofi s'engage à respecter ou à dépasser les réglementations et les normes relatives à l'utilisation des animaux et à développer des approches alternatives. Dans ce contexte, Sanofi n'utilise des animaux que lorsqu'une méthode non animale n'est pas adaptée à l'usage requis ou n'est pas acceptée par les autorités (remplacement), avec le plus petit nombre nécessaire pour une science de qualité (réduction), et met en œuvre des pratiques de pointe pour promouvoir le bien-être animal et prévenir la douleur et la souffrance des animaux dans les conditions d'hébergement et de procédure (raffinement). Sanofi n'autorise l'utilisation d'animaux que lorsque le mérite scientifique et réglementaire est établi et sous une stricte surveillance éthique.

Sanofi promeut une culture de soins qui considère pleinement la valeur intrinsèque des animaux en tant qu'êtres sensibles et qui adopte le recours responsable aux animaux comme une valeur primordiale et engage chaque employé travaillant avec des animaux dans ce respect. Chaque fois que des animaux sont nécessaires, Sanofi mettra en œuvre des programmes de haute qualité pour leurs soins et leur utilisation.

Toute question peut être posée au vétérinaire en chef, responsable de la protection animale ; veuillez utiliser le formulaire disponible à l'adresse suivante : https://www.sanofi.com/fr/contact

Thierry, Chief Veterinary Officer : *"L'année 2020 a été très perturbée et pleine de défis. Grâce à la solidité de nos programmes de soins et d'utilisation des animaux et la mobilisation des équipes, la crise n'a pas compromis le bien-être des animaux. Les professionnels de l'animalerie ont travaillé avec agilité pour assurer les soins aux animaux."*

Table des matières

1. DES NORMES ÉLEVÉES AU-DELÀ DES RÉGLEMENTATIONS 3

1.1. L'utilisation des animaux est très réglementée 3

1.2. Des normes élevées et cohérentes sont appliquées.....4

2. UTILISATION DES ANIMAUX : UNE NÉCESSITÉ POUR LE BÉNÉFICE DES PATIENTS 5

3. UNE POLITIQUE DE PROTECTION DES ANIMAUX À L'ÉCHELLE DE L'ENTREPRISE.....7

3.1. Un engagement fort pour les 3R 8

3.2. Un engagement éthique partagé par tous.....9

4. NOTRE FEUILLE DE ROUTE POUR LA PROTECTION DES ANIMAUX.....11

5. RÉALISATIONS SUR LES 3R ET LE BIEN-ÊTRE DES ANIMAUX 11

5.1. Diminution constante de l'utilisation d'animaux dans nos installations.....11

5.2. Les avancées scientifiques comme moteur des 3R.....13

5.3. Adoption des animaux de recherche.....16

5.4. Politiques émises par le Comité Consultatif d'Ethique Animale.....17

5.5. Sensibilisation et formation aux 3R.....18

6. INSPECTIONS, ACCRÉDITATIONS ET AUDITS 19

6.1. Inspections en 2020 19

6.2. Accréditation AAALAC de nos sites.....20

6.2.1. Nouvelle accréditation 20

6.2.2. Ré-accréditations 20

6.3. Organismes de recherche sous contrat et éleveurs évalués en 2020 20

7. RÉFÉRENCES.....21

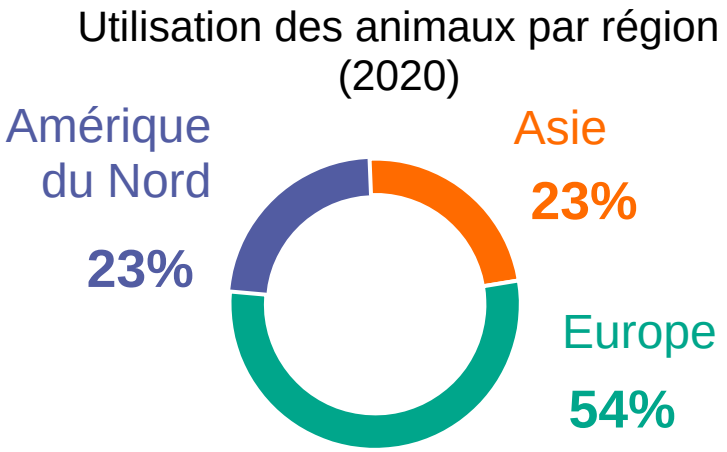
1. DES NORMES ÉLEVÉES AU-DELÀ DES RÉGLEMENTATIONS

1.1. L'utilisation des animaux est très réglementée

Au cours des dernières décennies, d'importants textes réglementaires et de référence (Europe, USA, Chine...) ont été publiés ou actualisés en tenant compte des progrès des connaissances sur le bien-être animal et de la prise en compte accrue de la protection des animaux par le public (voir le chapitre VII - Références). L'utilisation d'animaux à des fins scientifiques est un domaine très réglementé dans les pays où Sanofi est présent. La réglementation englobe tous les aspects relatifs à l'utilisation des animaux : le personnel, les installations, les études et, bien sûr, les animaux.

Exemples d'obligations telles que définies par la directive européenne 2010/63
• Evaluation éthique et autorisation des projets par une autorité indépendante
• Publication d'un résumé non technique des projets utilisant des animaux
• Mise en œuvre et suivi des 3R
• Expertise opérationnelle par les structures en charge du bien-être des animaux
• Inclusion d'animaux génétiquement modifiés dans l'autorisation du projet
• Conditions restrictives pour l'utilisation de primates non humains
• Formation du personnel et évaluation des compétences
• Nomination d'un vétérinaire désigné
• Inclusion des éleveurs et des fournisseurs d'animaux dans le champ d'application

Les réglementations locales sont strictement suivies, et leur respect est contrôlé régulièrement. Tous les sites de Sanofi sont inspectés par les autorités compétentes. 77 % de l'utilisation des animaux a lieu dans les environnements réglementaires les plus stricts d'Europe et d'Amérique du Nord. Les autres sites, dédiés au contrôle de la qualité des vaccins, sont situés en Asie et se conforment à leurs réglementations nationales.



1.2. Des normes élevées et cohérentes sont appliquées

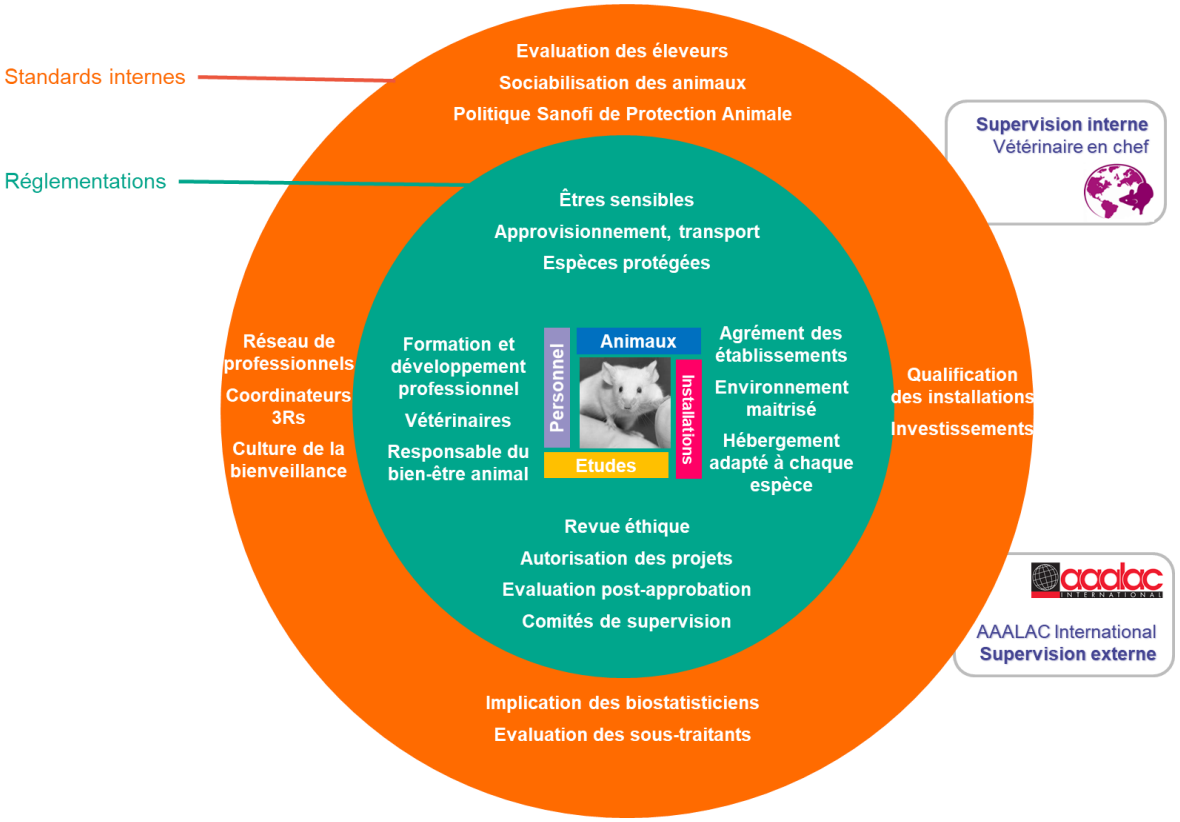
Au-delà des obligations légales, Sanofi a établi des normes internes pour aligner les exigences à travers le monde et pour garantir des conditions élevées de bien-être. Tous les sites Sanofi maintiennent ou cherchent à obtenir une accréditation indépendante de leurs programmes de soins et d'utilisation des animaux par le biais d'organisations internationales ayant une expertise reconnue telles que AAALAC International[1].

Sanofi applique les mêmes principes aux sous-traitants et aux éleveurs ; leur programme de bien-être animal est évalué par des professionnels de Sanofi afin de garantir la cohérence des soins apportés aux animaux.

> ***Götz, R&D, Allemagne :*** *"Désormais, nous exigeons que nos prestataires externes aux États-Unis, quand ils effectuent des études précliniques en soutien aux essais cliniques chez l'homme, respectent par défaut les normes européennes plus élevées en matière de d'hébergement."*

Les réglementations constituent une première couche d'obligations (cercle vert ci-dessous) qui est complétée par des standards spécifiques développés par Sanofi (la deuxième couche, le cercle orange). La deuxième couche représente la manière dont nous abordons globalement les normes de qualité élevées et appliquons la standardisation sur l'ensemble des sites.

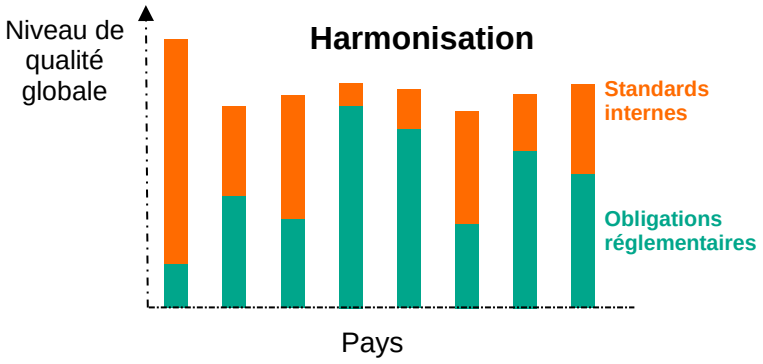
Le respect des réglementations et des normes est assuré par des équipes locales spécialisées, sous la supervision du vétérinaire en chef, responsable de la protection animale, et par des organismes d'accréditation comme AAALAC International.



[1] *AAALAC International est une organisation privée à but non lucratif qui promeut le traitement responsable des animaux dans la science par le biais de programmes d'accréditation et d'évaluation volontaires.*

Les normes de Sanofi complètent les obligations légales en mettant en place des programmes de soins et d'utilisation des animaux de haute qualité.

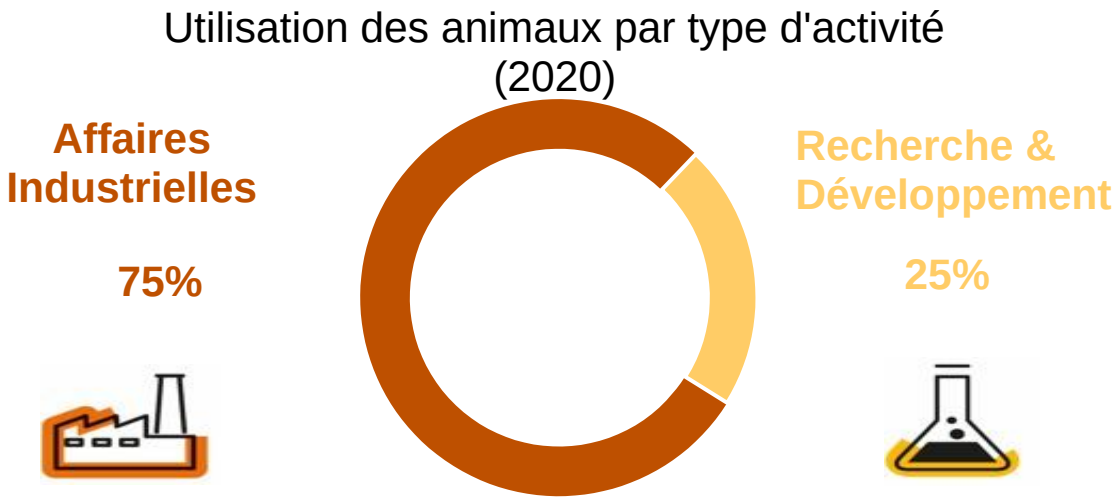
Les exigences légales peuvent différer d'un pays à l'autre (barres vertes ci-contre) ; la définition de règles et de principes internes (barres orange) contribue à accroître la qualité globale vers des normes élevées plus harmonisées.



2. UTILISATION DES ANIMAUX : UNE NÉCESSITÉ POUR LE BÉNÉFICE DES PATIENTS

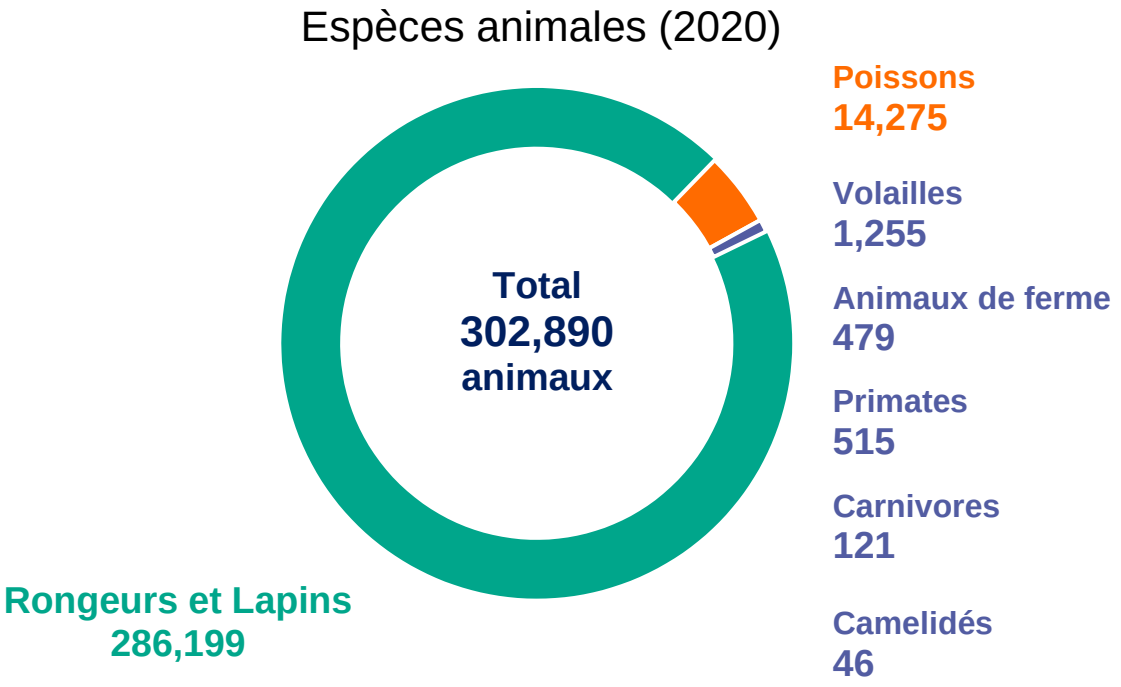
Sanofi a l'obligation morale et légale de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ses médicaments et vaccins. Bien qu'engagé dans le développement et la mise en œuvre de méthodes ne faisant pas appel aux animaux, Sanofi estime que l'utilisation responsable des animaux reste essentielle dans le processus de recherche et de production. Les modèles scientifiques les plus fiables doivent être utilisés au bénéfice des patients ; ceux-ci peuvent être in silico (modélisation informatisée, big data...), in vitro (cellules et tissus, y compris les tissus humains, biochimie, microbiologie, -omique...), in vivo (modèles animaux), ou encore à partir des données obtenues chez l'homme (données et échantillons de patients, recherche clinique et essais cliniques).

En 2020, 75 % des animaux ont été utilisés pour soutenir notre activité de libération de lots afin de garantir la sécurité et l'efficacité des vaccins et des médicaments commercialisés. 25 % des animaux ont été utilisés à des fins de recherche pour mieux comprendre les maladies et pour évaluer la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments et des vaccins candidats.

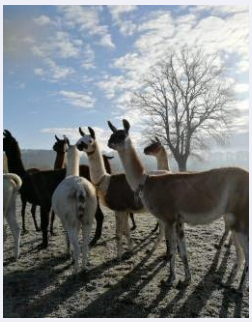


La grande majorité des animaux utilisés (99%) sont des rongeurs, des lapins et des espèces aquatiques. Environ 1 % des animaux sont des volailles, des animaux de ferme, des camélidés, des

carnivores et des primates. Le choix des espèces est basé sur une évaluation comparative et des justifications scientifiques, qui sont revues par les comités d'éthique animale, responsables de l'approbation du projet.



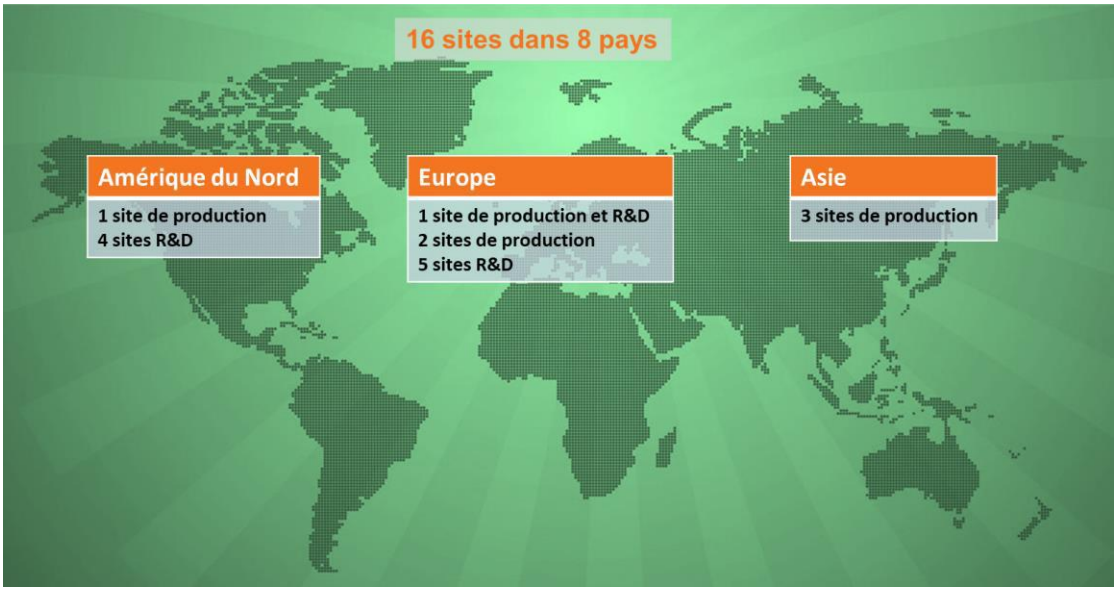
Exemple d'innovation thérapeutique grâce aux animaux



La British Pharmacological Society a décerné à Cablivi® (caplacizumab), le premier traitement innovant du purpura thrombocytopénique thrombotique acquis (aTTP), le prix de la découverte de médicaments de l'année 2020.
L'aTTP est un trouble de la coagulation sanguine rare et potentiellement mortel qui peut entraîner des lésions organiques graves et la mort. Il se présente généralement comme une urgence médicale où des complications soudaines, comme une crise cardiaque ou une insuffisance rénale, peuvent survenir sans prévenir.
Le caplacizumab est le premier et le seul traitement spécifique approuvé pour le traitement des adultes présentant un épisode d'aTTP. Le caplacizumab utilise une technologie innovante de Nanobody pour fournir aux patients atteints d'aTTP une protection rapide contre les caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins.
Le caplacizumab a été développé par Ablynx, société rachetée par Sanofi en 2018. La technologie Nanobody a été découverte à l'origine à la suite de l'identification chez les camélidés (par exemple les chameaux et les lamas) d'anticorps entièrement fonctionnels constitués uniquement de chaînes lourdes et donc dépourvus de chaînes légères. En raison de leur petite taille et de leur structure unique, les nanobodies sont des éléments de base idéaux qui sont petits, robustes et facilement adaptables, ce qui permet d'obtenir une thérapie biologique ciblée.

3. UNE POLITIQUE DE PROTECTION DES ANIMAUX À L'ÉCHELLE DE L'ENTREPRISE

En janvier 2021, le recours aux animaux chez Sanofi se répartit dans 16 sites situés dans 8 pays. Nous avons entériné une politique globale de protection des animaux pour promouvoir une vision partagée de la protection et des soins pour les animaux au sein de l'entreprise. Conformément à notre engagement de longue date envers les 3R, la politique s'applique à tous les animaux utilisés par Sanofi pour la recherche, les tests et la production de médicaments, de médicaments expérimentaux, de vaccins, de dispositifs médicaux et de principes actifs. Elle s'applique également aux éleveurs, fournisseurs et transporteurs d'animaux à des fins de recherche, d'essai et de production, ainsi qu'aux partenaires et contractants externes utilisant des animaux pour le compte de Sanofi et en collaboration avec Sanofi.



L'utilisation d'animaux n'est autorisée que lorsque le mérite réglementaire et scientifique est établi, avec un contrôle éthique strict. Notre politique à l'échelle de l'entreprise promeut une culture de soins qui fait de l'utilisation responsable des animaux une valeur primordiale pour que, chaque fois que le recours aux animaux est nécessaire, Sanofi et ses partenaires développent des programmes de qualité en matière de soins et d'utilisation des animaux. Les employés travaillant avec les animaux ont été formés et doivent s'engager à fournir les meilleurs soins et porter la meilleure attention aux animaux.

Une science de qualité, exige que les animaux restent en bonne santé et soient soumis à un minimum de douleur ou de détresse. Le comité d'éthique animale et/ou la structure chargée du bien-être des animaux assurent la supervision de chaque programme local de soins et d'utilisation des animaux.

3.1. Un engagement fort pour les 3R

Les 3R :

- Remplacer l'utilisation d'animaux par toute autre méthode n'utilisant pas d'animaux lorsque celle-ci est réalisable et acceptée,
- Réduire le nombre d'animaux nécessaires pour garantir des résultats scientifiques fiables et de qualité,
- Raffiner les techniques pour promouvoir le bien-être des animaux et minimiser la douleur et la détresse.

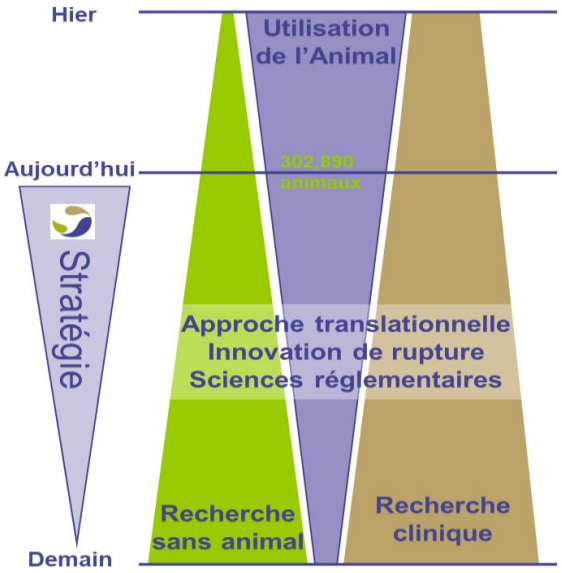
Depuis de nombreuses années, Sanofi s'efforce d'appliquer les 3R lors de l'utilisation des animaux nécessaires aux programmes de recherche. Notre approche vise à n'utiliser des animaux que lorsqu'une méthode non animale ne convient pas à l'usage requis ou n'est pas acceptée par les autorités (remplacement), avec le plus petit nombre nécessaire pour une science de qualité (réduction) tout en mettant en œuvre des pratiques de pointe pour promouvoir le bien-être des animaux et prévenir la douleur et la souffrance pendant l'hébergement, les procédures expérimentales et les soins (raffinement).

Les animaux font partie intégrante de la stratégie de recherche et d'essai qui comprend des méthodes non animales (telles que les modèles informatisés et les *tests in vitro*), les données et les échantillons de patients et la recherche clinique. L'utilisation d'animaux fait également partie de nombreuses exigences réglementaires. Par exemple, les tests des vaccins avant la libération des lots restent obligatoires dans le monde entier pour des raisons de santé publique et l'utilisation d'animaux est justifiée pour garantir la sécurité et l'efficacité des vaccins commercialisés. Pour les nouveaux médicaments et vaccins, les programmes précliniques, qui comprennent des données sur les patients, des analyses informatiques, des modèles in vitro et des études in vivo, sont basés sur les derniers développements scientifiques et adaptés à chaque projet afin de comprendre le mécanisme d'action et d'évaluer la sécurité des nouveaux candidats avant les essais cliniques : les meilleures options sont retenues pour répondre aux questions scientifiques.

Toutefois, une stratégie, reposant sur les sciences réglementaires, la médecine translationnelle et l'innovation de rupture, a été élaborée pour augmenter la proportion de méthodes ne faisant pas appel aux animaux, y compris la recherche clinique, afin de réduire considérablement la nécessité d'utiliser des animaux dans la recherche et la production.

Illustration de la stratégie intégrée de recherche et de tests en vue de la réduction relative des animaux :

Il y a quelques décennies, le développement de nouveaux médicaments et vaccins reposait principalement sur des études sur les animaux. Aujourd'hui, tous les projets exigent et utilisent des données non animales, des études in vivo et des recherches cliniques pour évaluer la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Nous sommes convaincus que, sur la base du développement des sciences réglementaires, de la médecine translationnelle et de l'innovation, la réduction du rapport entre les études sur les animaux et les méthodes non animales déjà objectivable va s'accélérer.



3.2. Un engagement éthique partagé par tous

Lorsque des animaux sont nécessaires pour contribuer à garantir l'innocuité ou la qualité de médicaments ou de vaccins, les procédures sont effectuées conformément à la réglementation afin de réduire au minimum la douleur ou la souffrance.

Sur chaque site, un comité d'éthique animale et/ou une structure chargée du bien-être des animaux supervise les soins et l'utilisation des animaux, y compris la mise en œuvre effective des 3R sur le terrain. Ils mettent en balance les objectifs de l'étude et la probabilité d'atteindre les buts liés à la protection et/ou à l'amélioration de la santé humaine avec les problèmes potentiels de bien-être animal. Toutes les études de recherche et d'expérimentation doivent faire l'objet d'une autorisation des comités d'éthique animale et des autorités compétentes, et leurs décisions sont contraignantes.

Les membres des comités d'éthique comprennent des chercheurs expérimentés dans le domaine de l'utilisation de l'animal à des fins scientifiques, des membres du personnel impliqués dans le soin et l'utilisation des animaux, au moins un vétérinaire et un membre indépendant ou profane dans ce domaine d'activité. Dans la mesure du possible, un biostatisticien siège au comité pour s'assurer que l'étude utilise le plus petit nombre d'animaux nécessaire pour produire des résultats statistiquement valides.

De plus, sous la direction du vétérinaire en chef de Sanofi, membre permanent du Comité de Bioéthique de Sanofi (BEC, Bioethics Committee), un Comité consultatif d'éthique animale a été créé en 2017 pour répondre aux questions sociétales liées à l'utilisation et à la protection des animaux de laboratoire. Il vise à définir les lignes directrices et les positions de Sanofi en matière d'utilisation et de soins des animaux, conformément aux recommandations internationales. Le comité consultatif assure la cohérence et l'enrichissement mutuel entre les vétérinaires et les comités d'éthique animale sur tous les sites. À cette fin, il se réunit tous les trimestres et a élaboré des politiques globales. Ces positions sont approuvées par le Comité de Bioéthique de Sanofi.

Politique	Description	Approuvée par le BEC
• Protection des animaux	La directive globale que toute personne travaillant sous la responsabilité ou au nom de Sanofi, sur tous les sites, doit respecter lorsqu'elle utilise des animaux.	Novembre 2016 Revisée en Mai 2018.
• Modifications génétiques pour générer des modèles animaux de maladies humaines	Le développement de nouvelles technologies d'édition de gènes, telles que CRISPR, accélère la capacité à développer de nouveaux modèles de maladies humaines chez les rongeurs génétiquement modifiés. Ces techniques représentent un raffinement important dans le développement scientifique de modèles de maladies.	Décembre 2018
• Le recours éthique aux primates dans la recherche et le contrôle de qualité des médicaments et des vaccins.	L'utilisation de primates est généralement limitée aux phases tardives de la découverte de médicaments dans le cadre de programmes de recherche essentiels et pendant la phase de développement, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de certains nouveaux médicaments dans des conditions spécifiques.	Décembre 2018
• Déclaration de problèmes et d'incidents relatifs au bien-être animal	Pour que toutes les mesures soient mises en œuvre le bien-être des animaux de laboratoire, tout employé doit se sentir libre d'exprimer ses inquiétudes et être habilité à signaler tout problème de bien-être animal sans aucune conséquence négative pour lui-même et sa carrière.	Décembre 2019
• Placement des animaux utilisés pour la recherche et la production	Suivant la tendance générale à la réduction de l'utilisation des animaux, la réglementation encourage désormais le replacement : lorsque les animaux sont en bonne santé et ne présentent aucun risque pour eux-mêmes, le public ou l'environnement, ils peuvent être proposés pour commencer une "seconde vie" dans un nouveau foyer à l'issue d'un projet de recherche. *Annexe : guide pour établir les critères d'éligibilité des animaux au placement*	Décembre 2019
• Responsabilités du commanditaire de services et d'études externalisés sur les animaux	Enoncer les rôles et responsabilités du personnel de Sanofi, appelé commanditaire, qui demande ou utilise les services d'un partenaire externe pour la réalisation d'activités reposant sur l'utilisation d'animaux vivants. *Annexe : guide pour aider le partenaire externe à mettre en œuvre les normes Sanofi relatives à l'utilisation des animaux.*	Avril 2020

En raison de la crise sanitaire mondiale survenue en 2020, les programmes de soins et d'utilisation des animaux ont dû être ajustés, et ceci sans compromettre le bien-être des animaux. Les plans de gestion des crises ont été activés et les équipes de soins aux animaux ont travaillé avec diligence pour assurer les meilleurs soins aux animaux. Les comités d'éthique animale et les structures chargées du bien-être animal des sites ont été impliqués dans la gestion de la situation. Le Comité consultatif d'éthique animale a décidé de rédiger une nouvelle position sur la gestion éthique des crises afin d'inclure toutes les leçons apprises et de considérer la dimension éthique des décisions opérationnelles des plans de gestion de crise.

4. NOTRE FEUILLE DE ROUTE POUR LA PROTECTION DES ANIMAUX

Pour atteindre les objectifs de Sanofi en matière de protection des animaux, des priorités ont été définies et les progrès sont suivis régulièrement. La feuille de route définit les axes d'amélioration actuels :

- Améliorer la transparence concernant l'utilisation des animaux et la stratégie intégrée de recherche et de tests (3R).
- Évaluer en permanence la conformité à la politique de Sanofi en matière de protection des animaux, au-delà des inspections réglementaires et des accréditations, et gérer l'intégration des nouvelles unités acquises par Sanofi.

Nicolas, R&D, France : *"Dans mon rôle d'harmonisation des standards de bientraitance au niveau global dans un environnement complexe et évolutif, il me semble très important d'avoir une vision claire de notre ambition en protection animale."*

- Assurer le soutien aux sites Sanofi en contribuant à l'accréditation de l'AAALAC.
- Contrôler la conformité des tiers (éleveurs, organismes de recherche sous contrat, institutions à but non lucratif).
- Contribuer aux débats sur la réglementation, notamment ceux liés à la mise en œuvre de la directive européenne, et initier une culture de l'ouverture.
- Répondre aux préoccupations de la société concernant l'utilisation des animaux par l'intermédiaire du Comité consultatif d'éthique animale.

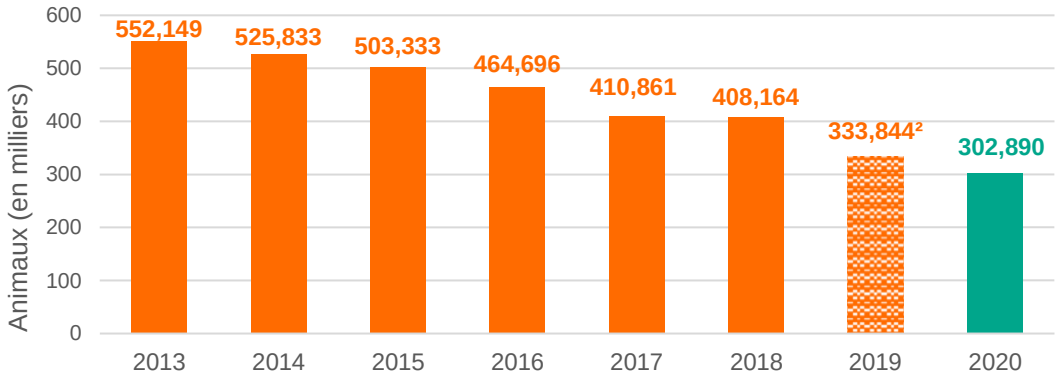
5. RÉALISATIONS SUR LES 3R ET LE BIEN-ÊTRE DES ANIMAUX

Il existe de nombreux exemples d'actions de sensibilisation au sein de Sanofi et avec des partenaires externes afin de mieux faire connaître les 3R. Afin d'illustrer cela, plusieurs exemples d'engagements et de réalisations sont présentés ci-dessous.

5.1. Diminution constante de l'utilisation d'animaux dans nos installations

Chaque année, une cartographie complète de l'utilisation des animaux dans les établissements de Sanofi est réalisée ; celle-ci met en évidence une diminution constante de l'utilisation des animaux.

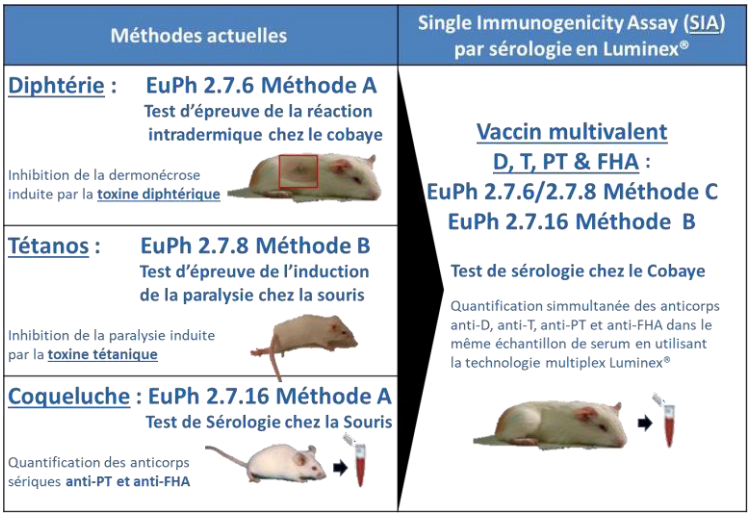
Evolution du nombre d'animaux utilisés au sein du groupe Sanofi, 2013-2020[2]:



En 2020, Sanofi a maintenu sa réduction de l'utilisation des animaux. Le nombre d'animaux utilisés sur les sites Sanofi représente 302 890 animaux en 2020. Par rapport aux données de 2019 (couvrant une période de 11 mois - Voir note de bas de page[2]), la baisse est de 9 % (ou de 17 % si l'on considère une estimation de l'année complète de 2019).

Depuis 2013, la baisse est de 45%, similaire dans la R&D et dans les affaires industrielles. Le chiffre représente une preuve de l'effort continu vers la réduction globale.

À titre d'exemple de l'investissement à long terme dans la stratégie de réduction, les modifications des tests d'efficacité pour les vaccins pédiatriques multivalents constituent une avancée majeure. Plusieurs tests d'efficacité chez la souris et le cobaye ont été combinés en un seul test, le test d'immunogénicité unique (SIA, Single Immunogenicity Assay). Le SIA est un test d'immunogénicité basé sur la quantification simultanée d'anticorps anti-Diphtérie, anti-Tétanos et anti-Pertussis dans le sérum de cobayes immunisés. Après plus de 10 ans de développement, de validation et de soumission aux nombreuses agences du médicament, le SIA a été mis en œuvre fin 2020 pour l'un des principaux vaccins du portefeuille pédiatrique multivalent. L'objectif final est d'étendre aux autres vaccins et d'épargner environ 40 000 rongeurs chaque année lorsqu'il sera pleinement mis en œuvre. Outre la réduction substantielle du nombre d'animaux pour l'évaluation de l'activité des vaccins pédiatriques, il s'agit également d'une réalisation majeure en matière de raffinement.



[2] *En 2019, la période de reporting a été modifiée pour s'adapter aux exigences légales en matière de divulgation publique des indicateurs de performance extra-financière. La nouvelle période de déclaration s'étendra du 1er décembre au 30 novembre. 2019 ayant été l'année de transition, les données couvrent la période du 1er janvier au 30 novembre. Si nous extrapolons les données de 11 mois (333 844 animaux) à une période de 12 mois, l'estimation est d'environ 365 000.*

5.2. Les avancées scientifiques comme moteur des 3R

L'amélioration de la valeur scientifique des modèles scientifiques constituent une des principales priorités. Cet objectif converge avec les principes éthiques, à savoir la réduction globale de l'utilisation des animaux et des modèles plus raffinés et pertinents. Grâce aux nouvelles technologies, aux évolutions des attentes réglementaires, de nombreuses initiatives sont en cours et quelques exemples de réalisations illustrent ci-dessous la diversité des projets.

- **Remplacement grâce à l'intelligence artificielle**

Au sein de Sanofi, l'apprentissage automatique (machine learning) est une expertise de longue date. L'exploitation systématique des données issues des essais biologiques et des tests relatifs à l'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité (ADMET) des candidats médicaments ou vaccins permet une optimisation multidimensionnelle de la recherche. Les connaissances historiques ainsi recueillies enrichissent les projets futurs.
Désormais, plusieurs modèles in silico (grâce aux ordinateurs) remplaçant les essais in vivo sont également disponibles pour l'ADME et la sécurité des médicaments, tels que le canal hERG, Nav1.5 et autres, Cav1.2 et autres, la phospholipidose, la génotoxicité (MNT), la toxicité spécifique d'organes et la phototoxicité.
Des modèles combinés in vitro et in silico peuvent prédire la perméabilité hémato-encéphalique de manière similaire aux études in vivo. Sur la base de la pénétration dans le cerveau, une évaluation réussie des composés pour les études pharmacocinétiques in vivo a permis de qualifier cette approche. Cela réduit considérablement le nombre de composés testés chez l'animal par la suite.

> ***Juliette, R&D, France :*** *"Cherchant des méthodes de réduction, j'ai découvert le monde des 'Méthodes Non-Animales'. C'est un domaine très vaste pour lequel Sanofi mérite d'être mieux reconnu. Le potentiel de développement futur est impressionnant avec une amélioration permanente et rapide de la pertinence des modèles."*

- **Remplacement des réactifs d'origine animale**

Les tissus animaux (sang, cellules, organes et tissus, anticorps...) représentent des réactifs importants pour les activités de laboratoire. Leur remplacement par des sources non animales est envisagé chaque fois que possible. Par exemple, le remplacement des amaebocytes de Limule par des protéines recombinantes. Les endotoxines, lipopolysaccharides thermostables provenant de bactéries Gram-négatives sont des contaminants potentiels qui peuvent être introduits lors de la fabrication de produits pharmaceutiques, y compris les vaccins. Les produits pharmaceutiques injectables sont soumis à des tests d'endotoxine car les endotoxines sont pyrogènes chez l'homme et peuvent induire des réactions physiologiques graves. Actuellement, les tests de lysat d'amaebocyte de Limule (LAL) dérivés d'animaux sont largement utilisés. Il faut pour cela prélever des échantillons de sang chez les limules, une espèce menacée.

Pour résoudre les questions de biodiversité, des essais utilisant le facteur C recombinant (rFC), un réactif non dérivé d'animaux, ont été proposés comme alternatives. La stratégie de la division Vaccin de Sanofi est de remplacer les tests LAL par le test rFC. Comme certains composants des matrices des produits pharmaceutiques peuvent interférer avec ces tests, nous avons comparé deux tests basés sur le LAL et deux tests basés sur le rFC pour la détection des endotoxines dans quatre matrices complexes de vaccins humains. Nous avons démontré que les tests LAL et rFC sont adéquats pour tester et commercialiser quatre produits vaccinaux. Les tests rFC offrent un certain nombre d'avantages (constance d'un lot à l'autre, plus grande robustesse, moins d'interférences, sécurité d'approvisionnement), y compris le respect des principes des 3R et de la biodiversité en promouvant une utilisation plus éthique et durable des animaux pour les tests. Après une validation complète, et dans l'attente de leur acceptation par les agences du médicament, ils pourraient être

considérés comme des tests de remplacement appropriés pour la détection de l'endotoxine dans les processus de fabrication des vaccins.

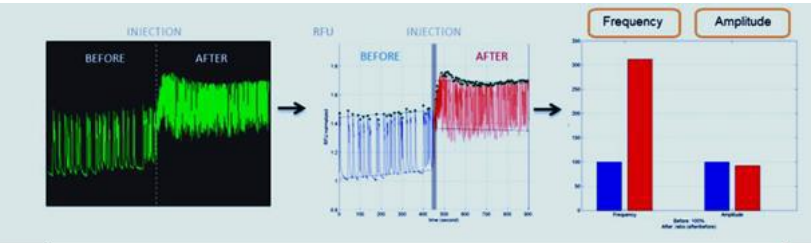
Dernière minute...

Des scientifiques de Sanofi ont reçu le prix Frederick Simon de la meilleure publication scientifique 2020 publiée dans le PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology pour la publication "Comparison of Limulus Amoebocyte Lysate and Recombinant Factor C Assays for Endotoxin Detection in Four Human Vaccines with Complex Matrices".

- **Remplacement dans l'évaluation de la sécurité - Organoïdes**

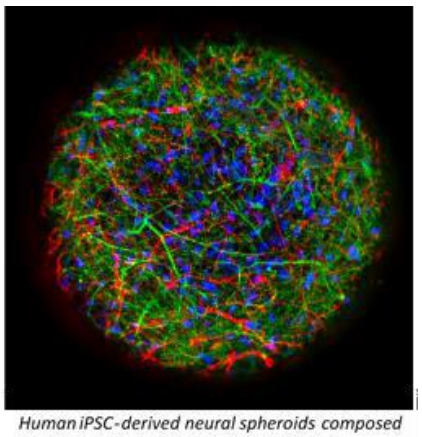
La toxicologie investigatrice vise à identifier et à prévoir les effets fonctionnels indésirables avant les premières études sur l'homme. L'évaluation de la neurotoxicité reste un défi scientifique majeur en raison de la complexité du système nerveux central. Les stratégies actuelles d'évaluation de la toxicité des produits chimiques et des médicaments candidats sont principalement basées sur des études animales ex vivo ou in vivo. Ces modèles ont une prédictibilité limitée pour la neurotoxicité chez l'homme et ne se prêtent pas à des tests à haut débit. Plusieurs modèles non animaux ont été développés et évalués.

Un modèle in vitro a été développé avec des cultures neurogliales primaires de souris. Ces cellules sont capables de former un réseau fonctionnel pour l'exploration du potentiel épileptogène/ convulsiogène d'un candidat médicament, qui est l'un des effets indésirables les plus importants à l'origine de l'échec de la commercialisation des médicaments. Ce développement a été réalisé en collaboration avec Cellular Dynamics International et Axiogenesis.



Excitatory effect of 4-Aminopyridine, a potassium channel blocker that lead to depolarization state.

Le développement de modèles de neurotoxicité basés sur des neurones humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites (iSPC), système OrganOPlates™ de Mimetas et système MicroBrain 3D© de StemoniX Inc. OrganoPlate™ est une plateforme microfluidique qui permet la culture à haut débit de modèles d'organes miniaturisés. Une population mixte de neurones GABAergiques et glutamatergiques avec des astrocytes a été cultivée en 3D dans l'OrganoPlate™, représentant étroitement la physiologie du cerveau humain. Dans Microbrain 3D©, le modèle organoïde a été associé à l'imagerie cinétique rapide par fluorescence pour mesurer les amplitudes et les fréquences des oscillations du Ca2+. L'efficacité des tests d'imagerie automatisés combinée à la nature organotypique des iPSC humaines ouvre de nouvelles possibilités pour évaluer la toxicité potentielle de nos médicaments candidats.


Human iPSC-derived neural spheroids composed of a co-culture of active cortical neurons

Les modèles in vitro du cerveau humain, en particulier le système microphysiologique, réduisant l'utilisation de

modèles animaux ont le potentiel de mieux prédire les effets indésirables chez l'homme et donc d'améliorer le succès du développement clinique. Jusqu'à présent, pour limiter les conclusions biaisées, les résultats doivent être considérés par rapport aux données des autres modèles dans une approche intégrée.

- **Réduction par l'utilisation d'une seule espèce pour l'évaluation de la sécurité**

Un groupe de travail international d'experts représentant 37 organisations, dont Sanofi, a collaboré à un exercice de partage de données pour évaluer l'utilité de recourir à deux espèces animales différentes dans le cadre d'études réglementaires de toxicologie générale, comme le demandent les autorités de santé. Des données anonymisées sur 172 médicaments candidats (92 petites molécules, 46 anticorps monoclonaux, 15 protéines recombinantes, 13 peptides synthétiques et 6 conjugués anticorps-médicament) ont été soumises par 18 organisations. L'objectif principal de cet examen complet était de déterminer si une espèce de rongeur et une espèce autre que le rongeur sont nécessaires pour les tests de toxicologie générale ou si les possibilités d'utiliser ou de réduire à une seule espèce à différents stades du développement sont pleinement exploitées.

Les données ont montré que pour un grand nombre de composés qui ont utilisé deux espèces pour les premières études sur l'homme, les toxicités étaient similaires, ce qui suggère qu'une seule espèce est en fait nécessaire pour cette étape. Cette option est déjà acceptée par les autorités réglementaires pour les médicaments biothérapeutiques. Nous espérons que ce document encouragera l'adoption de cette option à plus grande échelle, représentant ainsi une impact positif immédiat de ce travail. Pour d'autres types de médicaments (comme les petites molécules), des changements seraient nécessaires dans les réglementations et il est probable que des données supplémentaires soient nécessaires pour les étayer. Il faudra sans doute plusieurs années avant que les impacts soient visibles en pratique mais il s’agit d'un objectif à long terme et encourageant pour l'industrie pharmaceutique.

- **Raffinement et science – Mieux modéliser la prédictivité en utilisant des souris humanisées**

Les anticorps monoclonaux (mAbs), les nanobodies et les fragments Fab représentent des thérapies plus efficaces et à la croissance la plus rapide pour une myriade de maladies. Les anticorps multispécifiques sont une classe émergente de nouvelles approches thérapeutiques qui peuvent cibler plus d'un modulateur par molécule. La combinaison de différentes affinités de liaison et de classes de cibles au sein d'anticorps multispécifiques confère des propriétés pharmacocinétiques (PK) uniques. Malgré leur supériorité pour les applications thérapeutiques, la courte demi-vie sérique et la clairance rénale rapide de ces composés ont entravé leur développement pour entrer dans les essais cliniques.

Les scientifiques de Sanofi ont entrepris de concevoir et de générer un modèle plus prédictif grâce aux technologies de transgénèse. Un modèle de souris exprimant les gènes du récepteur Fc néonatal humain (FcRn) s’avèrerait particulièrement précis et prédictif pour le profilage pharmacocinétique des anticorps et autres protéines thérapeutiques. L'étape suivante consiste à caractériser et à valider le modèle avec des composés de référence et à établir un protocole standard pour la réalisation d'études de pharmacocinétique. Ce modèle de souris transgénique permettrait également de prédire la demi-vie et la clairance linéaire des mAbs et des anticorps multispécifiques chez les primates afin d’optimiser le protocole expérimental d'autres études de pharmacologie et de sécurité chez cette espèce. Notre objectif est de démontrer la pertinence du modèle pour prédire la demi-vie in vivo des anticorps fabriqués, et de montrer la supériorité/qualité du modèle humanisé pour prédire la pharmacocinétique chez les primates ou chez l’homme.

- **Raffinement et bien-être - Enclos d'hébergement pour lapins**

Historiquement, les lapins utilisés pour la recherche de nouveaux vaccins ont été hébergés en groupes socialement compatibles dans des cages interconnectées. Pour améliorer les conditions d'hébergement des lapins, plusieurs modules prototypes ont été développés. Des hébergements au sol ont été initialement testés mais ce type d'hébergement n'était pas compatible avec les projets de recherche. Une équipe de techniciens, d'animaliers et le vétérinaire désigné ont travaillé avec un fournisseur pendant 3 ans pour concevoir un nouveau module.

Dans la version finale des modules, les lapins sont logés en groupe sur un sol à fond solide, avec une litière et un système d'alimentation automatique en eau. Comme enrichissement, une mangeoire avec du foin non compacté, des cachettes et des petits jouets sont fournis. La connexion de trappes entre les modules nous permet d'augmenter la composition du groupe et d'offrir plus d'espace aux animaux.

L'amélioration des comportements des animaux, ainsi que l'ergonomie des conditions de travail du personnel a été observée par les soigneurs : les animaux sont plus détendus et coopératifs. L'équipe a été immédiatement convaincue par les avantages de ces nouveaux dispositifs d'hébergement. L'étape suivante consiste à proposer ce nouveau type d'hébergement pour d'autres espèces comme les cobayes.

5.3. Adoption des animaux de recherche

Les efforts se poursuivent pour offrir un nouveau foyer aux animaux qui ont contribué aux programmes de recherche. Les espèces concernées sont les furets, les chiens, les porcs, les moutons, les chevaux, les volailles... Avec l'acquisition par Sanofi de la société Ablynx®, les lamas et les alpagas font désormais partie de la longue liste d'animaux adoptés avec autant de belles histoires. Une brochure en 3 langues a été rédigée pour aider les familles à prendre soin de leurs lamas nouvellement adoptés.

À noter qu'en 2020, le programme de socialisation des chiens a été renforcé par les animaliers et les vétérinaires pour faciliter la nouvelle vie sociale des beagles. L'existence d'un programme formel a considérablement amélioré la rapidité d'adaptation des animaux à leur nouvel environnement et à leur famille.

Catherine, Comité d'Ethique, France : *"Je suis fière d'être impliquée dans le programme d'adoption ; Une façon de dire* ***"merci !"*** *aux animaux pour leur contribution. Certains diront que c'est le moins que nous puissions faire, mais je suis toujours surprise par le nombre croissant de personnes de bonne volonté."*

Le sort des animaux à la fin des projets de recherche préoccupe les organismes de protection des animaux, autant que les employés de Sanofi qui prennent soin de ces animaux. Lorsque les

possibilités d'adoption sont limitées, tous les efforts sont faits pour trouver d'autres projets ou institutions de recherche dans le respect des obligations réglementaires strictes. Dans le but de créer une solution d'adoption pour les primates, Sanofi a parrainé Le Zoo-Refuge de la Tanière, en France, pour la construction de nouveaux grands enclos. Un groupe de 7 primates a été transféré à ce sanctuaire pour animaux.

En France, Sanofi a contribué à la publication de guide sur le placement des animaux de recherche (GIRCOR, GRAAL). Ces documents sont à la disposition des communautés de chercheurs et du public. Avec le soutien du ministère de la Recherche et du ministère de l'Agriculture, des groupes d'experts, dont des vétérinaires de Sanofi, travaillent au partage des expériences, au renforcement des programmes d'adoption et à l'accélération du placement.

5.4. Politiques émises par le Comité Consultatif d'Ethique Animale

Au cours de ses 3 premières années d'activité, le Comité consultatif d'éthique animale a émis 6 politiques d'entreprise (voir la liste dans la section 3.2). Deux de ces politiques, l'une sur le placement des animaux de laboratoire et l'autre sur les responsabilités des commanditaires d'études externes, ont été complétées par des annexes afin de faciliter leur mise en œuvre par les professionnels de Sanofi.

En 2020, une politique sur les responsabilités du commanditaire pour les services et les études sur les animaux externalisés a été approuvée par le Comité de Bioéthique. Il a pour objet de préciser les rôles et responsabilités du personnel de Sanofi, appelé commanditaire, qui a recours aux services d'un partenaire pour la réalisation d'activités reposant sur l'utilisation d'animaux vivants. Outre l'évaluation du bien-être animal des partenaires externes impliquant des animaux couverts par une procédure globale, le document met en exergue plusieurs engagements des scientifiques de Sanofi :

Srini, R&D, Global : *"La politique sur la responsabilité des commanditaires de Sanofi pour les études chez l'animal réalisées par des partenaires externes constitue un effort continu et supplémentaires pour nous assurer que nos processus et notre supervision garantissent les plus hauts standards de soins et d'utilisation des animaux en soutien aux activités de R&D, et un parfait respect des réglementations. C'est pour nous un point de vigilance."*

- Garantir l'absence de méthodes non-animales pertinentes pour atteindre les objectifs scientifiques ;
- Établir le bien-fondé scientifique et les obligations légales de l'utilisation d'animaux ;
- Vérifier que le partenaire a été approuvé par des experts en bien-être animal ;
- Fournir des informations suffisantes pour effectuer une évaluation éthique efficace du projet, y compris les 3R par le comité d'éthique animale du partenaire ;
- Signaler tout incident ou anomalie concernant le bien-être des animaux.

En 2021, les membres du Comité consultatif d'éthique animale finaliseront 2 nouvelles politiques concernant la gestion éthique des crises, en utilisant l'exemple de la crise COVID-19, et la stratégie intégrée de recherche et de test, allant au-delà des 3R.

Résumé de la position de Sanofi sur l'utilisation des primates :

Bien que limitée en nombre, l'utilisation de primates est essentielle à certains programmes de recherche et de développement. Dans certains cas, les primates peuvent être la seule espèce dont la biologie, la physiologie et le mécanisme de la maladie sont similaires à ceux de l'homme, ce qui permet de garantir la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament ou vaccin. En raison de leur haut niveau de développement cognitif et de sensibilité, et de leur complexité comportementale et sociale, l'utilisation de primates dans la recherche médicale et le développement de médicaments soulève des questions d'éthique, de bien-être et de conservation. Par conséquent, des politiques particulières sont mises en œuvre pour contrôler la justification et les conditions d'utilisation des primates chez Sanofi.

- Aucun grand singe, y compris les chimpanzés, ni aucun individu d'une espèce de primate menacée, n'est utilisé par Sanofi et ses sous-traitants.
- Les primates doivent être élevés uniquement dans le but précis de la recherche biomédicale, de préférence dans des colonies autonomes (pas d'utilisation d'animaux capturés dans la nature). Des normes éthiques élevées doivent être mises en œuvre dans les centres d'élevage et chez les fournisseurs. Ces centres sont périodiquement audités par des professionnels de Sanofi.
- L'utilisation des primates est limitée au développement de traitements pour des conditions cliniques débilitantes ou potentiellement mortelles chez les êtres humains.
- Toute utilisation de primates doit être clairement justifiée et toutes les alternatives, y compris l'utilisation d'autres espèces, doivent être envisagées.
- Des normes élevées en matière d'éthique et de bien-être sont essentielles et prennent en compte le niveau élevé de développement et la nature sociale des primates. Une attention particulière doit être accordée au logement social, à la fourniture de grandes volières avec un environnement enrichi, à l'interaction positive entre l'homme et l'animal et à l'habituation des primates aux conditions expérimentales, le cas échéant.

5.5. Sensibilisation et formation aux 3R

En novembre 2020, Sanofi a participé à l'échelle mondiale à la Journée internationale de sensibilisation à la recherche biomédicale organisée par l'association Americans for Medical Progress (Biomedical Research Awareness Day, BRAD) ; 13 sites dans 7 pays ont organisé des événements, la plupart virtuels, pour les équipes travaillant avec les animaux, mais également pour personnel des sites, la plupart étant virtuels. Environ 400 personnes ont pu ainsi interagir avec des professionnels des soins aux animaux et poser toutes leurs questions sur les soins quotidiens et l'utilisation des animaux.

Edith, R&D, Belgique : *"Cela a été une parfaite occasion pour montrer aux salaries les soins aux animaux, les installations et les procédures. Les réactions ont été "Whaou ! Je ne savais pas." Dans le futur, nous comptons ouvrir le BRAD à l'ensemble de la société."*

Pour développer les compétences en matière d'éthique, le comité consultatif d'éthique animale a lancé une série de webinaires destinés aux membres des comités d'éthique animale et des structures chargées du bien-être animal. La première session a porté sur les méthodes non animales utilisées et en cours de développement par Sanofi.

Pour illustrer et stimuler les développements scientifiques et technologiques, le département de la R&D dédié aux modèles translationnels in vivo a organisé des webinaires pour les scientifiques et les techniciens avec des intervenants externes. L'apport d'une expertise actualisée aux scientifiques de Sanofi contribue à maintenir la robustesse des programmes précliniques et la mise en œuvre de bonnes pratiques scientifiques.

Pour encourager les initiatives des 3R, la division Vaccin de Sanofi publie un bulletin périodique sur les 3R. Ce bulletin, ouvert à la distribution interne, est rédigé par l'équipe dédiée au sujet des 3R et contient de nombreuses contributions de scientifiques. Les nouvelles couvrent les projets et les réalisations en matière de R&D et de contrôle de la qualité dans le domaine des vaccins, ainsi que les aspects réglementaires de l'acceptation des méthodes non animales.

Une collaboration active avec d'autres entreprises pharmaceutiques et les autorités compétentes favorise le développement de bonnes pratiques et d'approches alternatives dans toute la recherche biomédicale. Par exemple, Sanofi a contribué à la dernière version de la brochure de l'EFPIA : "Mettre en action les principes de bien-être animal et les 3R", 2019 et participe à la brochure EFPIA 2021.

La participation active à des projets de collaboration internationale accélérera le développement de nouvelles technologies, comme le groupe de travail sur le système microphysiologique (modèles organoïdes) organisé par le consortium Innovation & Quality (IQ Consortium) aux États-Unis, et la qualité des données précliniques, comme le projet européen EQIPD de l'Initiative pour une Médecine Innovante (IMI).

Sanofi a parrainé plusieurs événements liés aux 3R : Le Global 3Rs Awards décerné par l'AAALAC International et l'IQ Consortium pour récompenser la meilleure publication scientifique dans 3 régions du globe ; et le World Congress on alternatives and animal use in Life Sciences. En raison de la crise de COVID-19, le congrès a été reporté et se fera sous forme d'un événement virtuel en août 2021 ; une session sur la pertinence, la rigueur et la reproductibilité sera organisée par Sanofi R&D.

Pour accélérer la diffusion des méthodes 3R, Sanofi a sponsorisé un inventaire en ligne des ressources d'éducation et de formation 3R développé et maintenu par Norecopa, la plateforme de consensus norvégienne pour les 3R.

6. INSPECTIONS, ACCRÉDITATIONS ET AUDITS

6.1. Inspections en 2020

Les inspections réglementaires des animaleries de Sanofi sont effectuées régulièrement par les autorités nationales et locales et les résultats sont conformes aux lois et réglementations sur le bien-être animal ; aucun écart majeur n'a été signalé.

6.2. Accréditation AAALAC de nos sites

Conformément à la politique de protection des animaux, le vétérinaire en chef, les responsables d'animalerie et les vétérinaires s'étaient engagés assurer l'accréditation AAALAC de 100 % de nos programmes de soins et d'utilisation des animaux d'ici 2020. L'objectif a été atteint avec un an d'avance : tous les sites Sanofi ont été accrédités avec succès par l'AAALAC International en 2019.

6.2.1. Nouvelle accréditation

En 2020, Principia, une entreprise de biotechnologie a été rachetée par Sanofi. Son programme de soins et d'utilisation des animaux est évalué par les experts en bien-être animal de Sanofi.

6.2.2. Ré-accréditations

Deux sites ont été accrédités en 2020 :

- Sanofi R&D Vitry, France
- Sanofi Pasteur India (lettre officielle reçue en février 2021)

En raison de la crise de la COVID-19, la ré-accréditation de Sanofi Pasteur France (3 établissements) a été reportée au premier trimestre 2021. Ce retard ne met pas en cause le statut des sites et la qualité du programme de soins et d'utilisation des animaux.

Sarvesh, Contrôle Qualité, Inde : *"L'évaluation par l'AAALAC nous donne la possibilité d'aller plus loin dans un meilleur bien-être animal et de définir de véritables engagements pour des soins et une utilisation éthique des animaux. Des standards de qualité pour être accrédité afin d'améliorer notre recherche."*

6.3. Organismes de recherche sous contrat et éleveurs évalués en 2020

Les partenaires tiers sont périodiquement évalués par les experts en bien-être des animaux de laboratoire de Sanofi afin de s'assurer du respect des principes de la politique de protection des animaux. Dans le but de renforcer les évaluations des tierces parties, une nouvelle procédure globale sur l'évaluation du bien-être animal a été publiée en 2020.

En 2020, 55 organismes de recherche sous contrat (CRO) ou institutions académiques et 9 fournisseurs ou éleveurs ont fait l'objet d'une évaluation et ont été déterminés comme répondant aux exigences de conformité aux principes de protection des animaux de Sanofi.

JoAnne, R&D, USA : *"2020, une année de défis pour l'évaluation du bien-être animal chez nos fournisseurs et prestataires En raison des politiques de confinement, nous avons dû nous adapter et mettre de nouvelles méthodes pour nous assurer que notre politique de protection animale était bien respectée en ces temps difficiles. Je suis particulièrement fière de la façon dont toute l'équipe a relevé ces challenges, en travaillant ensemble pour permettre que les études critiques puissent débuter dans de bonnes conditions malgré les délais serrés et en toute confiance quant au bien-être animal."*

7. RÉFÉRENCES

- STE 123 - Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, 1986 et ses annexes révisées, 2006.
- Directive européenne 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2010 sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.
- Loi américaine sur le bien-être des animaux (titre 7 U.S.C 2131-2159) et réglementation américaine sur le bien-être des animaux, CFR, titre 9, chapitre 1, sous-chapitre A, partie 1-4.
- Institute for Laboratory Animal Research - Guide for Care and Use of Laboratory Animals (8e édition, 2011).
- Federation of Animal Science Societies - Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching (3e édition, 2010).
- EFPIA : Mettre en pratique les principes du bien-être animal et les 3R. Mise à jour du rapport 2019 sur l'industrie pharmaceutique européenne.