

► Au travers des difficultés rencontrées au cours des siècles précédents pour que l'animal soit reconnu comme un être sensible, on perçoit l'évolution des mentalités de la société depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours. Depuis une vingtaine d'années, l'expérimentation animale a d'abord évolué dans un cadre réglementaire conforté progressivement par une réflexion éthique qui s'est traduite depuis 1990 par la mise en place de comités d'éthique. Le dialogue qui s'est instauré entre ces comités et les chercheurs a permis la valorisation de principes jusqu'alors ignorés tels que les 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner) qui ont permis l'amélioration des conditions expérimentales, la diminution progressive du nombre d'animaux grâce à une utilisation raisonnée et le remplacement de l'animal par des techniques *in vitro* dans les stades très préliminaires de recherche. Des progrès restent encore à faire mais l'évolution de la réglementation européenne en cours de modification, l'officialisation en France des comités d'éthique et la mise en place du Comité national de réflexion éthique devraient contribuer encore à l'amélioration de la condition animale en recherche expérimentale. ◀

La protection et la préservation du bien-être des animaux de laboratoire en recherche biomédicale reposent sur les principes de reconnaissance de l'animal en tant qu'être sensible, capable de ressentir de la douleur. Des réglementations nationales et internationales rigoureuses, régulièrement révisées et complétées, sont en place depuis de nombreuses années. Une réflexion éthique structurée vient progressivement renforcer le cadre juridique et apporter l'éclairage moral de la société actuelle.

Réglementation éthique de l'expérimentation animale en recherche biomédicale

Chantal Autissier



Institut de Recherches
Servier, France

L'homme et l'animal

La perception de l'animal par l'homme a été fortement influencée par les théories philosophiques dont les plus importantes défendaient l'idée que c'est la conscience, autrement dit l'âme, qui différencie l'homme de l'animal. Ces théories n'ont cessé d'évoluer au cours des siècles et ont joué, depuis l'Antiquité, un rôle important dans la pratique expérimentale dont les hommes disposaient pour explorer le vivant et tout particulièrement le cerveau, considéré très tôt comme le siège de la conscience.

Hippocrate (460-379 avant J.C.) avançait déjà que le cerveau était le siège des sensations et de l'intelligence. Aristote (384-322 avant J.C.) a consacré une grande partie de son œuvre à découvrir le vivant en considérant que l'animal disposait d'une âme végétative et sensitive alors que l'homme possédait en plus une âme intellectuelle. Pour lui le cœur était le siège de l'intelligence, le cerveau servant à refroidir le sang.

Galien (130-200 après J.C.) pratique l'expérimentation en disséquant des gladiateurs, mais aussi des porcs et des chiens, cherchant à démontrer que le cerveau « mou » permet l'impression des sensations alors que le cervelet « ferme » est le centre de commande des muscles. À partir de cette époque, l'Église, en s'opposant à la science qu'elle juge inutile et dangereuse, fait obstacle à l'avancée des connaissances anatomiques. Saint Thomas d'Aquin, théologien (1225-1274), s'est opposé à l'utilisation des données sur l'animal vigile sous le prétexte que, ne possédant pas d'esprit, les animaux sont incapables de rationalité et sont par nature soumis à l'homme.



Au XV^e siècle encore, Hippocrate, Aristote et Galien restent les références absolues en matière d'enseignement de la médecine qui se résume à la lecture des textes de Galien pendant qu'un chirurgien dissèque un chien.

C'est à partir de la Renaissance que la chirurgie va se développer de nouveau, grâce à l'observation directe par dissection. Andréas Vesalius (1514-1564) fut le premier à reprendre officiellement des dissections de cadavres pour illustrer ses cours d'anatomie.

Descartes (1595-1635) base son discours sur la séparation du corps et de l'esprit ; l'animal est une machine, certes complexe, mais qui n'a ni conscience ni sensations. Les douleurs qu'il ressent ne sont donc que des dysfonctionnements de la machine.

Le siècle des lumières voit l'explosion des connaissances dans tous les domaines, sciences de la terre, connaissance de l'espace, sciences de la vie. C'est l'avènement de la méthode expérimentale. L'animal, encore considéré comme un ensemble de rouages inertes et passifs, capable de transmettre les mouvements commandés de l'extérieur, va permettre de faire avancer la science dans de nombreux domaines et en particulier ceux de la physiologie et de l'anatomie.

Maupertuis, mathématicien français (1698-1759), établit, en observant la multiplication des espèces animales, les premières théories sur la diversité et les premières bases de l'hérédité. Ces idées sont ensuite reprises par Lamarck (1744-1829) et Darwin (1809-1882) qui théorisent l'évolution des espèces et prouvent enfin la continuité entre l'animal et l'homme.

Grâce à l'Encyclopédie qui donne accès à l'ensemble de ces connaissances, l'homme va pouvoir créer des liens entre les sciences et les techniques. Les bases de la science moderne du XIX^e siècle sont posées et la perception de l'homme va changer. La théorie mécaniste de Descartes qui établit une distance infranchissable entre l'homme et l'animal, pratique pour donner bonne conscience, s'effondre, progressivement contredite par les physiologistes et les médecins (Claude Bernard 1813-1878) qui expérimentent sur l'animal avec pour objectif d'extrapoler les connaissances acquises à l'homme.

Marshall Hall (1790-1857), physiologiste anglais, préconise déjà dès cette époque de réglementer les procédures utilisées sur les animaux en physiologie afin de préserver le bien-être animal.

Animal et réglementation

C'est dans ce contexte qu'apparaît en France le 25 juillet 1791 la première loi de protection de l'animal. L'empoisonnement d'un animal par vengeance est qualifié de crime. Il est protégé, mais en tant que propriété d'autrui.

Schopenhauer, philosophe allemand (1788-1860), critique la position de la Bible qui considère l'animal comme un simple objet et défend le respect des animaux en dénonçant la vivisection.

En Angleterre la première association de protection est fondée en 1824 : *Society for the Prevention of Cruelty to animals*.

En France, la loi Grammont est votée en 1850. Elle est axée sur la protection de l'animal domestique contre les mauvais traitements en public (amende pour les cochers en cas de mauvais traitements aux chevaux) et relève toutefois plus du domaine contraventionnel que de la réelle protection de l'animal.

Ce n'est que le 10 juillet 1976 [1] qu'apparaît la première loi qui accorde à l'animal son statut « d'être sensible » qui cesse ainsi d'être considéré comme « objet » par le code rural.

Enfin, pour l'animal de laboratoire, c'est en 1985 qu'apparaît le premier texte européen concernant la protection de l'animal utilisé à des fins expérimentales. C'est la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, complétée par une annexe technique qui traite des lignes directrices relatives à l'hébergement et aux soins des animaux (STE 123 et annexe A) [2]. Cette convention a été suivie d'une directive CEE 86-609 et des annexes I et II [3], donnant la ligne de conduite à suivre par les pays membres pour la traduction en droit national.

En France, cette directive a été traduite en droit français par le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 [4] relatif aux expériences pratiquées sur les animaux et ses trois arrêtés d'application du 19 avril 1988 [5]. Le premier fixe les conditions de fourniture des animaux aux laboratoires agréés, le second arrête les conditions d'attribution de l'autorisation d'expérimenter sur les animaux et le troisième définit les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale.

Ces textes de protection de l'animal de laboratoire seront complétés par le décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 [6] qui précise clairement les différents champs d'action de l'expérimentation animale. En effet, le cadre de cette réglementation touche à la fois l'agrément des locaux où se pratique l'expérimentation, responsabilise le chercheur en lui attribuant une autorisation pour réaliser des expériences et canalise les conditions dans lesquelles les expériences douloureuses pourraient être réalisées en obligeant l'anesthésie chaque fois que nécessaire. Les peines encourues en cas de manquements à ces dispositions sont précisées.

Toute personne amenée à participer aux expériences ou aux soins des animaux doit posséder au préalable une formation spécifique lui permettant de connaître les besoins physiologiques et comportementaux des



espèces utilisées et doit être en mesure d'apprécier les conditions les plus adaptées pour le bien-être de l'animal.

Les lignes directrices relatives à l'hébergement et aux soins des animaux de la directive 86-609, détaillées dans les annexes, donnent les conditions d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation et permettent de standardiser au mieux l'environnement de l'animal.

Depuis, l'annexe A de la convention a été révisée, publiée en juin 2006 et appliquée dès juin 2007. Les groupes d'experts spécialisés dans les différents domaines qui ont contribué à cette rédaction, ont apporté des éléments très complets sur les installations, l'environnement, l'enrichissement du milieu, les soins, le transport, la manipulation... de l'ensemble des espèces utilisées et se sont basés sur l'évolution des connaissances et des pratiques depuis 1986 [7].

L'expérimentation animale évolue ainsi depuis plus de 20 ans dans un cadre bien défini dont l'objectif est d'éviter les mauvais traitements et l'utilisation abusive des animaux de laboratoire.

Légitimité de l'expérimentation animale

On l'a vu dans les paragraphes précédents, notre façon de percevoir l'animal a évolué au fil des siècles et les théories tant philosophiques, religieuses que scientifiques se sont côtoyées pour essayer de donner sa place à l'animal, doué ou non d'une âme, conscient ou insensible, tantôt sujet de nourriture, de divertissement, d'adoration ou d'expérimentation.

On comprend pourquoi la notion d'éthique animale a eu tant de mal à s'imposer.

Même si les progrès réalisés grâce à un encadrement législatif évolutif et adapté ont abouti à des expériences bien menées et parfaitement contrôlées, la question qui se pose toujours est : a-t-on le droit d'expérimenter sur l'animal ?

Si cette expérimentation est douloureuse, a-t-on le droit d'infliger cette souffrance à l'animal pour faire avancer la Science ? Ces questions sur la légitimité de l'expérimentation restent toujours d'actualité même si la réglementation évolue, renforce ses contraintes et nous oblige à progresser.

Il est difficile d'y répondre de façon tranchée, aussi aujourd'hui chaque expérimentateur doit-il clairement démontrer qu'il n'y a pas d'autres alternatives avant de recourir à l'animal de laboratoire et qu'il s'engage à veiller sur son bien-être au cours de l'expérience.

C'est Marshall Hall qui, dès 1831, propose d'améliorer le bien-être animal en perfectionnant les techniques expérimentales. Cette idée a été reprise et élargie par l'approche alternative de William Russell (1925-2006) et Rex Burch (1926-1996) dans leur ouvrage rédigé en 1959 sur les principes des 3R [8].

Ces préconisations ont eu un écho modeste auprès de la communauté scientifique jusqu'en 1990, époque où le philosophe australien Peter Singer (1946) reconnu comme « le père du mouvement pour les droits des animaux » a émis l'hypothèse selon laquelle tout être capable de souffrance (les animaux entrent dans cette catégorie) mérite de la considération. Pour lui, une expérience peut donc se justifier à condition que la somme des souffrances subies par l'animal soit inférieure au bénéfice escompté.

RÈGLE DES 3R : REDUCE - REFINE - REPLACE

Réduire le nombre d'animaux utilisés tout en gardant un effectif optimal pour la validation scientifique de l'expérimentation (exemple : analyse statistique préalable du nombre de sujets nécessaires ou utilisation de techniques de pointe comme l'imagerie médicale permettant un suivi longitudinal du même animal...).

Raffiner la méthodologie, c'est-à-dire mettre en œuvre des techniques réduisant la souffrance animale en respectant au mieux son bien-être (exemple : utilisation de méthodes non invasives, choix de modèles de pathologies spontanées plutôt qu'induites...).

Remplacer si possible le modèle animal vertébré par une approche alternative soit des espèces non sensibles soit des modèles non vivants (exemple : expériences *in vitro* ou modèles mathématiques...).

Cette théorie du « bénéfique/risque », énoncée dans une période favorable où écologie, protection de l'environnement et de la nature, éthique sont des concepts chers à la société du XX^e siècle, a ouvert la voie aux scientifiques, aux protectionnistes et aux législateurs pour proposer des règles de bonnes pratiques visant à diminuer les contraintes expérimentales et à maîtriser le risque de souffrance si celui-ci est inévitable. Cette position est décriée par les protectionnistes qui considèrent que P. Singer détourne le problème en plaidant pour une réglementation du bien-être de l'animal et non pas pour l'abolition de son exploitation.

On ne peut parler de « bien-être animal » sans citer le rapport de C. Milhault [9] qui précise que cette expression unique en français est la traduction de deux expressions anglaises, « *animal welfare* » et « *animal well-being* ».

S'il n'y a aucune ambiguïté quant à la traduction de « *animal well-being* » en « bien-être animal », il en est autrement pour l'« *animal welfare* » qui exprime plus largement pour le sujet considéré, son état, son vécu et les considérations scientifiques, juridiques et éthiques qui s'y rattachent. L'auteur propose d'utiliser le néologisme « bientraitance », beaucoup mieux adapté aux mesures de prévention qui entourent l'animal dans notre vision actuelle de l'expérimentation, et va plus loin dans sa réflexion en considérant que la « bientraitance », moyen mis en œuvre par l'homme pour

satisfaire les besoins physiologiques et comportementaux de l'animal, contribue à atteindre un état de « bien-être » pour l'animal. Ces deux expressions sont donc complémentaires et restent nécessaires selon le contexte.

Mise en place progressive et officialisation des comités d'éthique

Bien que dès 1966 soit voté aux États-Unis l'*Animal Welfare Act*, que depuis 1968 une loi fédérale au Canada garantisse la protection des animaux de laboratoire ou qu'en Nouvelle-Zélande l'animal soit protégé depuis 1960, toutes ces structures se renforcent par des comités d'éthique qui, pour certains, deviennent obligatoires vers les années 1980.

Dans la communauté européenne, les pays membres vont à leur tour mettre en place des comités d'éthique. Certains par obligation réglementaire, d'autres comme en France par la volonté des scientifiques désireux de renforcer le cadre législatif par une évaluation éthique des expériences.

Depuis 1992, sous l'égide du GRICE (Groupe de réflexion interprofessionnel sur les comités d'éthique) [10], des comités d'éthique institutionnels ou locaux, créés au sein de chaque établissement de recherche privée ont été mis en place. Ils sont aujourd'hui une vingtaine. Pour la recherche publique, les comités d'éthique, aujourd'hui au nombre de vingt, ont été mis en place progressivement depuis 2001 dans toutes les grandes régions de France. Les principes d'éthique appliqués par ces deux types de comité sont les mêmes, seul varie leur fonctionnement basé sur l'organisation différente entre organismes publics ou privés [11-13].

La mise en place, le rôle et les missions de ces comités d'éthique sont clairement définis dans des chartes adaptées au fonctionnement des institutions.

L'expérimentation animale étant reconnue comme nécessaire dans l'état actuel de nos connaissances, les grands principes fondamentaux décrits dans les chartes préconisent de limiter le recours à l'animal au strict nécessaire et recommandent de préserver au mieux son bien-être :

- Prévention de toute souffrance inutile.
- Entretien de la qualification et des compétences de l'expérimentateur.
- Engagement de sa responsabilité et justification du processus de recherche dans lequel il se lance.
- Recours à des comités d'éthique pour évaluer les protocoles et garantir la légitimité de la démarche scientifique entreprise.

Le rôle principal d'un comité d'éthique est donc d'examiner *a priori* tous les protocoles d'études qui nécessitent le recours à l'animal de laboratoire.

Cette évaluation va porter sur la justification de l'étude à entreprendre, du modèle choisi et du nombre d'animaux nécessaires. Les techniques et les méthodes mises en jeu seront discutées. Le degré de souffrance éventuel subi par l'animal devra être estimé avant l'expérience et les méthodes pour l'alléger, documentées. Enfin

si le sacrifice de l'animal est prévu, les méthodes d'euthanasie seront décrites.

Les missions d'un comité d'éthique peuvent aller au-delà de l'évaluation éthique des protocoles et veiller au suivi et à l'entretien des compétences des expérimentateurs.

Le comité d'éthique est aussi un lieu unique d'échange et de recueil des bonnes pratiques scientifiques et un canal de diffusion de ces savoir-faire, facteur de progrès dans la démarche expérimentale.

La Commission nationale de l'expérimentation animale (CNEA) a été instituée par le décret 87-848. Placée auprès des ministres de la Recherche et de l'Agriculture, elle est constituée de huit membres d'État et de douze spécialistes des questions animales et chargée de donner un avis sur tout projet de modification des dispositions législatives ou réglementaires relatives à l'expérimentation animale. Le Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA), créé par le décret du 22 mars 2005 à l'initiative des ministères de l'Agriculture et de la Recherche [14], est placé auprès de la CNEA et a pour mission d'émettre des avis sur les questions d'éthique soulevées par l'expérimentation animale. Les comités d'éthique institutionnels et régionaux ont pour organe de référence le CNREEA.

Cette officialisation ministérielle entérine les efforts faits depuis 20 ans par la communauté scientifique française pour ajouter aux aspects techniques et réglementaires de l'expérimentation animale, la facette évaluation éthique des pratiques expérimentales.

Cette tendance se confirme également au niveau européen puisque la révision de la directive 86-609 va clairement intégrer au sein même du texte principal l'obligation d'une évaluation éthique des protocoles. Cette évaluation inclura une justification des objectifs de l'étude, l'application du principe des 3R, une analyse préalable du niveau de souffrance éventuelle subi par l'animal et une réflexion sur le bénéfice attendu par rapport au risque de souffrance potentiel. Le protocole ne sera autorisé que si cette évaluation éthique est jugée convaincante. Cette évaluation *a priori* ne sera pas suffisante et un retour d'expérience devra permettre en fin d'expérimentation de valider l'évaluation initiale.

Conclusion

Dans le domaine de l'expérimentation animale, aux niveaux national et international, les textes fondateurs de la protection de l'animal de laboratoire ont



précédé largement la mise en place de l'évaluation éthique. Cette réflexion, fortement influencée par les contextes philosophique et religieux au cours des siècles précédents, a eu beaucoup de mal à s'imposer mais l'ensemble des dispositions tant réglementaires qu'éthiques est aujourd'hui en place et a permis de grandes avancées. Les scientifiques ont pris conscience de la nécessité de conduire les essais sur l'animal dans les meilleures conditions expérimentales possibles et apprécient le soutien des comités d'éthique dans cette réflexion partagée. Les plans d'expériences et les résultats expérimentaux s'en sont trouvés considérablement améliorés. Les techniques *in vitro*, largement déployées grâce aux progrès technologiques dont elles ont bénéficié, ont permis de n'avoir recours à l'animal que plus en aval dans le processus de recherche diminuant ainsi beaucoup le nombre d'animaux utilisés.

Grâce à la récente création en France du Comité national de réflexion éthique qui devrait permettre très rapidement de faciliter le dialogue et la communication entre les comités d'éthique de la recherche publique et privée, les protecteurs de l'animal, les philosophes et les juristes, la réflexion va s'élargir et aller encore plus loin pour préparer l'avenir de l'expérimentation animale. ♦

SUMMARY

Ethical review in biomedical research

Through the difficulties encountered during the previous centuries in order for an animal to be recognized as a sensitive being, we saw the evolution of society's attitudes change from antiquity to our present day. Over the past twenty years animal testing has first evolved within a progressive regulatory framework reinforced by an ethical thinking which has, since 1990, led to the establishment of the ethics committees. The dialogue between these committees and researchers has led to the recovery of principles previously ignored such as the 3Rs (Replace, Reduce, Refine). This in turn has led to the application of improving experimental conditions, the progressive

decrease in the number of animals used through a wise use and the replacement of animals by *in vitro* techniques in the very preliminary stages of research. Progress remains to be done, but the evolution of European regulations being amended, the formalization in France of ethics committees and the establishment of the National Ethics Committee should further contribute to the improvement of animal welfare in experimental research. ♦

RÉFÉRENCES

1. Loi n° 76-629 du 10 juillet 1976 relative à la protection de la nature. *JO* 13 juillet 1976 ; n° ??? : 4203-6.
2. Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, adoptée le 31 mai 1985, ouverte à la signature le 18 mars 1986. *Série de traités européens n° 123*. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 20 septembre 1985.
3. Directive du Conseil européen n° 86-609-CEE, du 24 novembre 1986, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. *JO CE* 18 décembre 1986 ; n° L358 : STE-123 annexe A.
4. Décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 454 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.
5. Arrêtés d'application :
 - 1^{er} arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions de fourniture aux laboratoires agréés des animaux utilisés à des fins de recherches scientifiques ou expérimentales. *JO* 27 avril 1988.
 - 2^e arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions d'attribution de l'autorisation de pratiquer des expériences sur les animaux. *JO* 27 avril 1988.
 - 3^e arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale. *JO* 27 avril 1988.
6. Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux. *JO* 31 mai 2001 ; n° 125 : 8682-5.
7. Reber A. Réglementation sur la protection des animaux d'expérience. *Revue STAL* 2007 ; tomes 1 et 2 (n° spécial).
8. Russell WMS, Burch RL (1959). *The principles of human experimental technique*. Universities Federation for Animal Welfare (UFAW). Herts, UK : Potters Bar, 1992 (special edition) : 238 p.
9. Milhaud C (coordonné par). *Rapport sur l'utilisation du néologisme « bienveillance » à propos de la protection des animaux*. Académie Vétérinaire de France. mars 2007,
10. Groupe de réflexion interprofessionnel sur les Comités d'éthique. *Charte des comités d'éthique appliquée à l'expérimentation animale*. Publication du GRICE, 1992 : 2 p.
11. www.gircor.net
12. Laplace JP. Réflexion éthique et expérimentation animale au sein de la recherche publique. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 2004.
13. www.inserm.fr
14. Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale, Arrêté du 7 juillet 2006 portant sur la nomination du Comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale (CNREEA). *JORF* 21 juillet 2006 ; n° 167 (texte n° 45) : 10971.

TIRÉS À PART

C. Autissier

Proralan 5 mg comprimés pelliculés / Proralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Proralan 5 mg : un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 61,931 mg - Proralan 7,5 mg : un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté 61,215 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Proralan 5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "H" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. Proralan 7,5 mg : Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "H" sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants. **Posologie et mode d'administration :** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **CTU : 2,29 €.** La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, le matin et le soir au cours des repas. Utilisation chez le sujet âgé : L'ivabradine ayant été étudiée chez un nombre limité de patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. Utilisation en cas d'insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min. Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique Contre-indications). Enfants et adolescents : Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent suite à un manque de données concernant sa sécurité et son efficacité. **Contre-indications :** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute avant le traitement. - Choc cardiogénique. - Infarctus aigu du myocarde. - Hypotension sévère (<30/50 mmHg). - Insuffisance hépatique sévère. - Maladie du sinus (= sick sinus syndrome). - Bloc sino-auriculaire. - Insuffisance cardiaque des classes NYHA III-IV, en l'absence de données. - Patient pacemaker dépendant. - Angor instable. - Bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II). - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (néfivavir, ritonavir) ou le néfazodone (voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Propriétés pharmacocinétiques). - Grossesse, allaitement. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** - Mises en garde spéciales. - Arythmies cardiaques : L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachycardie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier. Utilisation chez les patients avec un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré : L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II). Utilisation chez les patients présentant une bradycardie : L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm avant le début du traitement (voir rubrique Contre-indications). Si, pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Association avec d'autres traitements antiangorux : L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltazem n'est pas recommandée (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). L'association de l'ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine tels que l'amlopidine n'a pas posé de problème de tolérance. L'association de l'ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. Insuffisance cardiaque chronique : L'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avec un traitement approprié avant d'envisager le traitement par l'ivabradine. L'administration de l'ivabradine est contre-indiquée chez les insuffisants cardiaques des classes NYHA III-IV, en l'absence de données cliniques d'efficacité et de sécurité (voir rubrique Contre-indications). En raison du nombre limité de patients étudiés, l'administration de l'ivabradine doit se faire avec précaution en cas de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique ou d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II. Accident vasculaire cérébral (AVC) : En l'absence de données, l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. Fonction visuelle : L'ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne. À ce jour, il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique de l'ivabradine sur la rétine, mais les effets à long terme d'un traitement avec l'ivabradine au-delà de 1 an sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus. L'arrêt du traitement doit être envisagé s'il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinite pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi :** - Patients hypotendus : Chez les patients avec une hypotension légère ou modérée les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients avec une hypotension sévère (pression artérielle <90/50 mmHg) (voir rubrique Contre-indications). Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques : Lors du rétablissement d'un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n'a pas été mis en évidence de risque de bradycardie excessive chez les patients traités par l'ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT : L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si l'association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place. Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée : L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale sévère : L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 15 ml/min) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Excipients : Les comprimés contenant du lactose, ce médicament ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** - Interactions pharmacodynamiques. - Associations déconseillées : Médicaments allongeant l'intervalle QT - Médicaments à visée cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT (ex : quinidine, disopyramide, bépridil, sotalol, butilide, amiodarone). - Médicaments non cardiovasculaires allongeant l'intervalle QT (ex : pimozide, ziprasidone, sertraline, méfloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine). L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des médicaments à visée cardiovasculaire et non cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT doit être évitée car l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). - Interactions pharmacocinétiques : Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome. Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'ils soient des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants). En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative. Les études d'interactions médicamenteuses ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Associations contre-indiquées : L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéase du VIH (néfivavir, ritonavir) et le néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de 7 à 8 fois. Associations déconseillées : Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'Aire Sous la Courbe (ASC)) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Associations nécessitant des précautions d'emploi : - Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) et si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 60 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque. - Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine. - Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, hypericum perforatum (millepertuis)) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine. Autres associations : Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, sildénafil, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, tacipidine), digoxine et warfarine. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la tacipidine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la warfarine, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine. Dans des études pivots de phase II, les médicaments suivants n'ont pas été interdits et en conséquence ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, diurétiques, dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres traitements antiplaquettaires. **Grossesse et allaitement :** L'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse et l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** L'ivabradine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, l'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux transitoires, principalement à type de phosphènes (voir rubrique Effets indésirables). L'apparition possible de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les situations où des modifications soudaines de luminosité sont susceptibles de se produire, spécialement lors de la conduite de nuit. **Effets indésirables :** Proralan a été étudié lors d'essais cliniques menés chez environ 5000 patients. Près de 2900 patients ont été traités par l'ivabradine lors des études de phase II et III. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (>1/10); fréquent (>1/100, <1/10); peu fréquent (>1/1000, <1/100); rare (>1/10000, <1/1000); très rare (<1/10000); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Investigations :** - Peu fréquent - Hyperuricémie - Eosinophilie - Elevation de la créatininémie. **Affections cardiaques :** - Fréquent - Bradycardie : 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. - Bloc auriculoventriculaire du 2ème degré (BAV II) - Extrasystoles ventriculaires. - Peu fréquent - Palpitations, extrasystoles supraventriculaires. Les événements suivants rapportés au cours des essais cliniques l'ont été avec une incidence similaire à celle observée avec des comparateurs et/ou peuvent être liés à la pathologie sous-jacente : arythmie sinuale, angor instable, aggravation de l'angor, fibrillation auriculaire, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et tachycardie ventriculaire. **Affections oculaires :** - Très fréquent - Phénomènes lumineux (phosphènes) : rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement. Après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement (77,5 % des cas) ou à l'arrêt du traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. - Fréquent - Vision trouble. **Affections gastro-intestinales :** - Peu fréquent - Nausées - Constipation - Diarrhée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** - Fréquent - Diphthéries : généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, probablement liées à la bradycardie. - Peu fréquent - Vertiges - Dyspnée - Crampes musculaires. **Surdosage :** Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (voir rubrique Effets indésirables). **Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : autres médicaments en cardiologie. code ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker (qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque). Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculoventriculaire ou intraventriculaire, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire. L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire : dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculoventriculaire et intraventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé ; chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine - France - **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I - Remb. Séc. Soc. à 65 % - Agréé Coll. - Proralan 5 mg comprimés pelliculés AMM 371 676-1, EU/1/05/316/003 (56 cp), Pria : 64.01 € - AMM 567 206-1, EU/1/05/316/006 (100 cp, mod. Hosp.) Proralan 7,5 mg comprimés pelliculés AMM 371 679-1, EU/1/05/316/010 (56 cp), Pria : 64.01 € - AMM 567 209-8, EU/1/05/316/013 (100 cp, mod. Hosp.) - Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) II chez les patients ayant un angor stable chronique avec une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants et ayant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 45%) asymptomatique contre-indiquant l'emploi des inhibiteurs calciques bradycardisants (Avis de la Commission de la Transparence du 29/11/2006) - Information médicale : Biopharma - Tél. 01 55 72 80 00.