

Recherche thérapeutique et modèles animaux

Faut-il supprimer l'expérimentation animale ?

Pendant des siècles, la recherche d'agents thérapeutiques s'est faite à partir de plantes ou de produits minéraux, disponibles dans la nature, par essais et erreurs directement sur les humains. De cette époque lointaine, nous avons en mémoire les résultats positifs de ces essais (de nombreux médicaments sont issus de produits d'extraction de plantes médicinales). Par contre, les erreurs des temps anciens n'ont pas été comptabilisées.

Au XX^e siècle et au fur et à mesure de la découverte de nouveaux médicaments, la méthode empirique essai-erreur sur les patients a été fort heureusement abandonnée au profit d'une approche systématique, s'appuyant sur des essais préalables sur des animaux destinés à évaluer les propriétés pharmacologiques et à connaître les risques de toxicité avant les premiers essais chez l'homme. La phase préclinique, celle qui précède les premiers essais chez les volontaires sains et les patients, est maintenant strictement encadrée sur le plan réglementaire et sous le contrôle d'agences nationales ou internationales qui s'appuient sur un ensemble complet de textes établis tout au long des quatre-vingts dernières années et améliorés au fur et à mesure de la construction de l'arsenal thérapeutique dont nous bénéficions actuellement.

L'amélioration de l'évaluation réglementaire de candidats-médicaments sur des modèles animaux, selon des protocoles contrôlés par des comités d'éthique, s'est imposée, très souvent après une succession d'accidents très graves survenus chez des patients traités avec de nouveaux médicaments sans que toutes les précautions aient été prises lors des essais de toxicologie préclinique, et, hélas, de la pratique par l'Allemagne nazie d'expérimentations humaines monstrueuses.

Rappelons quelques-uns de ces jalons historiques :

- 1937 : qui se souvient aujourd'hui des 105 décès survenus aux États-Unis cette année-là après avoir traité des personnes avec un sulfamide, le prontosil, dilué dans du diéthylène-glycol, un produit utilisé habituellement comme antigel ?

Si cette formulation avait été testée chez l'animal avant d'être utilisée chez des patients, il est évident que sa toxicité aurait été immédiatement révélée. Avant la Seconde Guerre mondiale, les sulfamides étaient les seules molécules capables de traiter certaines infections bactériennes. Cet accident dramatique est à l'origine d'une loi fédérale américaine de 1938, la « Federal Food, Drug and Cosmetic Act », renforçant considérablement le rôle de la FDA (Food and Drug Administration) pour la mise sur le marché de médicaments et de cosmétiques [1]. C'est à partir de cette date que l'encadrement réglementaire de l'évaluation des candidats-médicaments a été mise en place de manière efficace pour protéger les patients.

- 1933 : bannissement de l'expérimentation animale en Allemagne. De nombreux pays vont s'aligner sur la législation

de la FDA, sauf l'Allemagne nazie qui promulgue en novembre 1933 une loi interdisant la vivisection d'animaux de laboratoire, bannissant de fait l'utilisation d'animaux pour des essais précliniques (*Reichstierschutzgesetz*, loi portant la signature d'Herman Goering, ministre à cette époque) [2]. Nous avons tous en mémoire la pratique des médecins nazis avec les déportés dans les camps d'extermination.

- 1947, le code de Nuremberg, et 1954, la déclaration d'Helsinki : lors du procès de ces médecins par le tribunal de Nuremberg en 1947, vingt d'entre eux seront condamnés. Mais surtout, les attendus de ce procès sont à l'origine d'une liste de dix recommandations pour les règles éthiques et juridiques dans la pratique des expériences médicales [3]. Cette liste, connue sous le nom de code de Nuremberg, sera à la base de tous les textes sur ce thème au cours des décennies suivantes, et en particulier de la déclaration d'Helsinki adoptée en 1964 par l'Association médicale mondiale [4]. La règle n° 3 du code de Nuremberg précise les conditions permettant aux médecins de procéder à des expérimentations de nouveaux médicaments : « *L'expérience doit être construite et fondée de façon telle, sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience* » [5]. Cette règle de 1947 a clairement établi que tout essai de nouveaux médicaments doit être précédé d'une expérimentation sur des modèles animaux validés pour protéger, dans la limite des connaissances scientifiques et médicales, les patients. Il est clair que toute remise en cause de cette phase d'expérimentation sur des animaux de laboratoire par une nouvelle législation serait une remise en cause du code de bonnes pratiques établi à Nuremberg en 1947.

- 1954 : en France, cette année a été marquée par le décès de 98 patients ayant été traités avec du stalinon pour des infections de type furoncles. Le stalinon était composé de diiodo-diéthyl-étain et de vitamine F (nom donné à l'époque aux acides polyinsaturés oméga-3 et oméga-6). À la suite d'essais très limités chez l'animal, huit patients avaient été traités dans un hôpital avec des capsules formulées à 3 mg apparemment sans effets toxiques. Le traitement ayant été ensuite lancé avec des capsules dosées à 15 mg (soit cinq fois la dose du premier essai), près de cent patients décédèrent d'une neurotoxicité cérébrale [6]. Ce drame conduisit à une réglementation renforcée pour la mise sur le marché des médicaments en France (décret du 4 février 1959).

- 1957 et le thalidomide : en Allemagne, la société Grünenthal met sur le marché cette année-là un nouveau traitement pour l'anxiété, les insomnies et les nausées du matin chez les femmes enceintes, le thalidomide. Sa vente dans plus de 46 pays entrainera la naissance de plus de 10 000 enfants avec des malformations dramatiques au niveau des membres,

produisant une des plus grandes catastrophes liée à un médicament [7]. L'absence de tératogénicité avait été constatée uniquement chez la souris dans l'étude initiale. Des études ultérieures, chez les lapines en particulier, ont mis en évidence les effets fortement tératogènes du thalidomide. Au moment où des études proposent d'utiliser l'énantiomère non tératogène dans le traitement de certains myélomes, il serait important de se souvenir de la tragédie de l'année 1958, sachant qu'une épimérisation du thalidomide est probablement possible *in vivo*. Il est regrettable que des sites web proposent cette molécule à la vente directe, pouvant conduire à de nouveaux accidents.

Ces faits historiques sont là pour nous rappeler que sans expérimentation chez l'animal dans la phase préclinique de l'élaboration d'un futur médicament, on doit légitimement craindre à nouveau des catastrophes médicales. Il n'est pas possible de demander d'un côté un niveau de sécurité maximale pour un médicament – revendication parfaitement légitime – et de l'autre la disparition, par loi ou décret, des essais de pharmacologie et de toxicologie sur animal de laboratoire (près de 95 % des essais sont effectués sur des souris). Légiférer ne consiste pas à donner raison à tout le monde en même temps, y compris en suivant des propositions issues de groupes d'opinion ayant des méthodes trop souvent éloignées du raisonnement scientifique. Trois arguments sont souvent utilisés par les associations demandant la suppression des essais préliminaires chez l'animal : nous avons assez de molécules pour satisfaire les besoins en médicaments ; la toxicité doit être évaluée sur cellules (*in vitro*) ; et les progrès de l'informatique vont permettre d'évaluer la toxicité (*in silico*). Sur le premier point, on peut remarquer que nous avons un besoin réel en nouvelles molécules pour traiter des infections par des pathogènes devenus résistants aux médicaments connus. Par ailleurs, aucun pharmacologue responsable n'accepte l'idée que les données sur la toxicité cellulaire sont suffisantes pour documenter une toxicité au niveau de l'organisme entier. Quant aux progrès de l'informatique, ils vont permettre de faire évoluer les méthodes de modélisation, mais il faut toutefois rappeler qu'un organisme humain est composé de plus de 20 000 protéines, sans compter les protéines modifiées (par glycation par exemple) et que ces protéines sont organisées dans plus de 10 000 milliards de cellules, ce qui implique des quantités gigantesques de paramètres à partir du moment où toutes les modélisations devront être faites au niveau moléculaire pour prendre en compte les effets toxiques, dont on sait qu'ils sont souvent dus à une interaction précise entre tout ou partie d'un médicament avec une protéine ou un récepteur particulier. Il serait illusoire de penser que les moyens de modélisation numérique actuels ou futurs permettraient de s'affranchir des étapes réglementaires actuelles chez l'animal pour faire des patients les premiers cobayes de la recherche thérapeutique.

Nous devons garder en mémoire les drames créés chez des patients par la prescription d'agents thérapeutiques dont l'évaluation préclinique chez l'animal a été déficiente. Bien souvent, on se trouve dans une situation semblable à celle décrite au sujet du thalidomide : non pas trop d'expérimentations animales, mais pas assez, en les ciblant

sur des points essentiels. Toutes les recherches *in silico*, *in vitro* ou avec des organoïdes doivent être encouragées ; elles permettront de limiter l'utilisation dans les phases précliniques. Par contre, même relayées par des associations antispécistes très actives, elles ne doivent pas laisser croire que l'interdiction d'utiliser des animaux de laboratoire pour la mise au point de nouveaux médicaments est un objectif atteignable. Certaines lignes ont été franchies dans le passé ; veillons à ne pas les franchir à nouveau au nom de la protection des animaux. Il est important de noter qu'aucune association de médecins ne milite pour la suppression des études de toxicologie ou de pharmacologie chez l'animal avant l'utilisation des nouvelles thérapies chez les patients. De même, aucun groupe de juristes ne demande l'abolition du code de Nuremberg. Par ailleurs, n'oublions pas que l'absence de modèles pharmacologiques prédictifs chez l'animal bloque la création de nouveaux médicaments. Faut-il rappeler qu'en l'absence de tels modèles animaux prédictifs, nous n'avons pas réussi à mettre au point de nouveaux médicaments efficaces pour traiter la maladie d'Alzheimer au cours des quinze dernières années [8-9] ? Les modifications de nos comportements vis-à-vis des animaux ne se feront pas au détriment du respect des règles de déontologie établies dans le domaine de la création de nouveaux médicaments, dont nous avons tant besoin dans de nombreux domaines thérapeutiques.

N.B. : ce texte fait suite à la conférence donnée par l'auteur lors du colloque de l'Académie des sciences « Recherche thérapeutique et modèles animaux » le 10 avril 2018.
www.youtube.com/watch?v=WWnSiuR7HKI

[1] William C.T., Food and drug administration drug approval process: a history and overview, *Nurs. Clin. North Am.*, **2016**, 51, p. 1 ; https://fr.wikipedia.org/wiki/Federal_Food_Drug_and_Cosmetic_Act

[2] https://fr.wikipedia.org/wiki/Protection_de_la_nature_et_des_animaux_sous_le_Troisième_Reich

[3] Halioua B., Le procès des médecins de Nuremberg, *La Revue du Praticien*, **2010**, 60, p. 734 ; https://fr.wikipedia.org/wiki/Procès_des_Médecins

[4] Durand G., Duplantie A., Laroche Y., Laudy D., *Histoire de l'éthique médicale et infirmière*, Presse de l'Université de Montréal, **2000** ; https://fr.wikipedia.org/wiki/Déclaration_d%27Helsinki

[5] Amiel P., Vialla F., La vérité perdue du « code de Nuremberg » : réception et déformations du « code de Nuremberg » en France, *Revue de droit sanitaire et social*, Dalloz, **2009**, p. 673 (HAL-00845957).

[6] Bonah C., L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959 « Sécurité sanitaire » et innovation thérapeutique en France il y a 50 ans, *La Revue du Praticien*, **2007**, 57, p. 1501.

[7] Vargesson N., Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms, *Birth Defects Res. C*, **2015**, 105, p. 140.

[8] Meunier B., Alzheimer : quand allons-nous avoir des médicaments efficaces ?, *L'Act. Chim.*, **2018**, 433, p. 7.

[9] Li Y., Nguyen M., Baudoin M., Vendier L., Liu Y., Robert A., Meunier B., Why is tetradentate coordination essential for potential copper homeostasis regulators in Alzheimer's disease?, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2019**, 44, p. 4712.

Bernard MEUNIER,

Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de pharmacie.

*bernard.meunier@lcc-toulouse.fr