

KNIGHT Andrew. *Animal Experiments Scrutinised: Systematic Reviews Demonstrate Poor Human Clinical and Toxicological Utility*. ALTEX, 2007, special issue, n° 4, p. 320-325. ISSN 0946-7785

Translated by Corinne Détrès

L'expérimentation animale passée au crible : les synthèses bibliographiques mettent en évidence une faible pertinence clinique et toxicologique pour l'homme

Andrew Knight

Animal Consultants International, Londres, Royaume-Uni

1 Introduction

1.1 Tendances en matière d'utilisation d'animaux de laboratoire

Chaque année, des millions d'animaux sont utilisés de par le monde pour les études de toxicité et la recherche biomédicale destinées à mettre au point des traitements pour soigner les pathologies humaines. L'augmentation constante du recours aux animaux génétiquement modifiés et plusieurs programmes de tests relatifs à l'évaluation de produits chimiques menés à grande échelle aux États-Unis et en Europe viennent alourdir le bilan du nombre d'animaux de laboratoire utilisés.

1.2 Arguments en faveur du recours aux animaux de laboratoire

La recherche biomédicale faisant appel aux animaux de laboratoire est hautement controversée. Ses partisans allèguent fréquemment que ce type de recherche est primordial pour prévenir, soigner ou encore soulager les pathologies humaines (Brom, 2002 ; Festing, 2004), que seule l'utilisation d'animaux a permis à la médecine d'atteindre ses plus grands succès (Pawlik, 1998), et que la complexité de l'être humain nécessite à tout le moins de recourir aux animaux de laboratoire, eux aussi complexes, pour obtenir des modèles pertinents dans le cadre de la recherche biomédicale (Kjellmer, 2002). Certains vont même jusqu'à affirmer que l'interdiction ou la réduction draconienne de l'expérimentation animale porteraient gravement atteinte aux progrès de la médecine et auraient des conséquences catastrophiques (Osswald, 1992).

1.3 Les synthèses bibliographiques : une nécessité

L'hypothèse selon laquelle les modèles animaux sont généralement prédictifs des effets chez l'homme constitue le socle de leur utilisation massive dans le cadre de l'évaluation de la toxicité pour le sujet humain, ainsi que dans les évaluations portant sur la sûreté et l'efficacité d'agents chimiothérapeutiques putatifs et d'autres traitements cliniques. Toutefois, dans de nombreux cas, les résultats chez l'homme et l'animal de laboratoire ne concordent pas, ce qui laisse penser que cette hypothèse pourrait bien être incorrecte et ce qui remet en cause l'utilité de l'expérimentation animale à ces fins. Par ailleurs, seul un petit nombre d'expériences, dont la sélection est parfois biaisée, est habituellement pris en considération dans le cadre de ces études de cas.

Afin de pouvoir tirer des conclusions plus sûres, il est nécessaire de procéder à l'analyse rigoureuse des données publiées pour un grand nombre d'expériences menées sur les animaux, cela en vue de juger de leur utilité dans les études cliniques et toxicologiques chez l'homme. Les expériences incluses dans ce type de synthèse sont sélectionnées sans biais, par randomisation ou par des moyens aussi méthodiques et impartiaux. Un nombre croissant de ces synthèses et méta-analyses sont publiées. Ensemble, elles fournissent des informations essentielles sur l'intérêt des modèles animaux pour les études cliniques et toxicologiques chez l'homme. L'objectif de la présente analyse était de les repérer et de les examiner.

2 Méthodes

Nous avons cherché dans la base de données bibliographique « Scopus », qui fait partie des bases de données biomédicales les plus exhaustives au monde, des synthèses relatives à l'intérêt clinique et toxicologique de l'expérimentation animale pour le sujet humain publiées dans des revues biomédicales à comité de lecture. Afin de minimiser les biais, nous n'avons inclus dans cette étude que les synthèses utilisant systématiquement la randomisation ou des moyens aussi méthodiques et impartiaux dans la sélection des expériences.

Ont été analysées uniquement les synthèses s'intéressant à la toxicologie prédictive ou à l'intérêt toxicologique de l'expérimentation animale pour l'homme, à la contribution de l'expérimentation animale à la mise au point de traitements prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques présentant un potentiel avéré pour lutter contre les pathologies et les lésions chez l'humain, ou encore à la corrélation entre les effets observés chez l'animal et les observations cliniques. Les synthèses portant exclusivement sur les apports de l'expérimentation animale à une meilleure compréhension des aspects étiologiques, pathogéniques ou autres des pathologies humaines, ou sur l'intérêt clinique de l'expérimentation animale pour les espèces non humaines, par exemple, n'ont pas été prises en considération.

3 Résultats

À compter du 1^{er} mars 2007, nous avons recensé 27 synthèses bibliographiques comprenant des études relatives aux apports de l'expérimentation animale à la conduite d'études cliniques (vingt) ou à l'établissement de classements de toxicité pour l'homme (sept). Sur les vingt synthèses comprenant des études cliniques, les auteurs ont conclu que les modèles animaux

étaient réellement utiles à la mise au point de traitements cliniques ou majoritairement en cohérence avec les résultats cliniques dans deux cas seulement, dont l'un sujet à controverse. Sur les sept synthèses comportant des études toxicologiques, aucune n'a clairement démontré la capacité des modèles animaux à prédire les effets toxiques chez l'homme, tels que la cancérogénicité ou la tératogénicité.

4 Discussion

En raison de contraintes d'espace, il est impossible de fournir ici une étude détaillée de ces 27 synthèses, disponibles par ailleurs (Knight, 2007a). Toutefois, trois approches différentes visant à déterminer l'utilité clinique maximale de l'expérimentation animale présentent un intérêt particulier.

4.1 Pertinence clinique des expériences devant contribuer aux progrès de la médecine

Lindl et coll. (2005 ; 2006) ont étudié des expériences menées sur des animaux dans trois universités allemandes entre 1991 et 1993. Ces expériences avaient été approuvées par les comités d'éthique au moins partiellement sur la base des déclarations des chercheurs, qui affirmaient qu'elles mèneraient à des avancées concrètes vers la guérison de pathologies humaines. Seules ont été incluses les expériences ayant déjà donné lieu à publication dans des revues biomédicales et pour lesquelles des études antérieures avaient permis d'établir que le recours à l'expérimentation animale confirmait les hypothèses des chercheurs.

Pour 17 expériences répondant à ces critères d'inclusion, les citations ont été analysées pendant au moins 12 ans. Les chercheurs ont relevé la fréquence des citations et le type d'articles où elles apparaissaient : soit des synthèses, soit des études *in vitro* ou précliniques menées sur des animaux. Nous avons dénombré 1 183 citations. Cependant, 8,2 % seulement de toutes ces citations (97) étaient issues de publications cliniques, et parmi ces dernières, 0,3 % seulement de toutes les citations (quatre publications) mettaient en évidence une corrélation directe entre les résultats de l'expérimentation animale et les effets observés chez l'homme. Toutefois, même dans ces quatre cas, les hypothèses vérifiées avec succès dans le cadre de l'expérimentation animale se sont révélées un échec à tous égards une fois transposées au sujet humain. Au cours de la période étudiée, aucune des 17 expériences n'a débouché sur une nouvelle thérapie ou n'a eu un effet clinique bénéfique.

Par conséquent, Lindl et ses collaborateurs ont demandé à ce que les comités d'éthique et les autorités concernées ne se contentent pas d'une évaluation rapide, mais procèdent à une analyse approfondie des avantages potentiels de l'expérimentation animale. Ils ont également sollicité une inversion du schéma actuel qui consiste à approuver mécaniquement l'expérimentation animale. Ainsi, Lindl et ses collaborateurs ont proposé qu'au lieu d'avaliser l'expérimentation animale dans la perspective des améliorations potentielles qu'elle pourrait apporter, les instances décisionnelles laissent le bénéfice du doute profiter aux animaux de laboratoire lorsque des incertitudes significatives demeurent, et que de telles expériences ne soient, en définitive, pas approuvées.

4.2 Pertinence clinique de l'expérimentation animale en fonction du nombre de citations

Hackam et Redelmeier (2006) ont également eu recours à l'analyse de citations, mais sans limitation géographique. Partant de l'hypothèse que les conclusions des expériences souvent citées seraient les plus susceptibles de faire, par la suite, l'objet d'essais cliniques, ils ont recherché les expériences présentant plus de 500 citations dans les sept premières revues scientifiques classées par facteur d'impact.

Sur 76 expériences menées sur des animaux présentant un nombre médian de 889 citations (allant de 639 à 2 233), 36,8 % seulement (soit 28 sur 76) ont été reproduites dans le cadre d'essais cliniques randomisés. En outre, 18,4 % (soit 14 sur 76) ont été invalidées par les essais randomisés, et 44,7 % (soit 34 sur 76) n'ont même pas débouché sur des essais cliniques. En définitive, l'utilisation de ces traitements médicaux chez les patients n'a été ultérieurement approuvée que dans 10,5 % des cas (8 sur 76). Et même dans ces cas, on ne peut pas partir du principe que le bénéfice chez l'homme est avéré, dans la mesure où les effets indésirables des traitements approuvés sont tellement fréquents qu'ils constituent entre la 4^{ème} et la 6^{ème} cause de décès (sur la base d'un intervalle de confiance de 95 %) dans les hôpitaux aux États-Unis (Lazarou et Pomeranz, 1998).

Le taux de traduction de l'expérimentation animale en essais cliniques a été faible, même pour les expériences citées à de nombreuses reprises, et même si 1992 a été l'année de publication médiane, permettant une moyenne de 14 ans pour la traduction potentielle en essais thérapeutiques. Pour les expériences qui ont effectivement abouti à des essais cliniques, elles ont mis une durée médiane de sept ans à se concrétiser (entre un et quinze). Ni les espèces animales utilisées, ni le type de pathologie ou de traitement analysé, ni la revue, ni l'année de publication, ni la qualité méthodologique, ni même, étonnamment, le taux de citations n'ont eu d'incidence sur la fréquence de traduction de ces expériences en essais thérapeutiques. Cependant, les expériences établissant une relation dose-réponse étaient davantage susceptibles d'aboutir à des essais cliniques (rapport des cotes : 3,3 ; intervalle de confiance : 95 %, - 1,1-10,1).

Comme l'ont mis en évidence Hackam et Redelmeier, même si le taux de traduction de ces expériences en essais cliniques est faible, il est néanmoins plus élevé que pour la majorité des expériences publiées, qui ont beaucoup moins de chances d'aboutir à des essais thérapeutiques que ces recherches citées à de nombreuses reprises dans des revues scientifiques de référence. De plus, le fait de privilégier délibérément les données positives concernant l'animal tout en ignorant les résultats négatifs (biais d'optimisme) prend le pas sur le mérite scientifique pour constituer l'un des facteurs cités de probabilité accrue d'une traduction de l'expérience en essais thérapeutiques. Comme l'a souligné Hackam (2007), une méta-analyse rigoureuse de toutes les données expérimentales pertinentes concernant l'animal entraînerait probablement une réduction significative du taux de traduction de ces expériences en essais cliniques.

Par ailleurs, 48,7 % seulement de ces recherches largement citées (soit 37 sur 76) présentaient une bonne qualité méthodologique. Malgré leur publication dans des revues scientifiques de référence, seul un petit nombre d'entre elles comportait une allocation aléatoire des animaux, un ajustement permettant des comparaisons multiples, ou encore une évaluation en aveugle des résultats. Par conséquent, Hackam et Redelmeier ont mis en garde patients et médecins contre l'extrapolation des données issues de l'expérimentation animale

au traitement des pathologies humaines, même dans le cas de recherches très fréquemment citées.

4.3 Pertinence clinique des expériences sur les chimpanzés

Les chimpanzés constituent l'espèce la plus proche de l'être humain, et donc celle présentant la meilleure valeur prédictive des effets chez l'homme dans le cadre de la recherche biomédicale. C'est pourquoi, en 2005, j'ai mené une analyse de citations destinée à étudier l'intérêt clinique des expériences sur les chimpanzés pour l'être humain (Knight, 2007b).

J'ai effectué mes recherches à partir de trois bases de données bibliographiques majeures couvrant le domaine biomédical, et sélectionné 749 articles publiés entre 1995 et 2004 qui décrivaient des expériences menées sur des chimpanzés en captivité ou sur leurs tissus. Même si ces articles étaient issus de revues scientifiques internationales, la grande majorité de ces recherches avaient été menées aux États-Unis (Conlee et coll., 2004). Il fallait au moins 86 études sur les chimpanzés (Morris, n.d. ; Guenther, 1973 ; Green, 1982) pour obtenir un intervalle de confiance de 95 % avec une exactitude minimale de plus ou moins 10 % au moment d'estimer la proportion d'expériences citées ultérieurement par d'autres articles.

Sur 95 expériences publiées sélectionnées de manière aléatoire, 49,5 % (soit 47 sur 95) n'étaient citées dans aucun article ultérieur, prouvant leur contribution négligeable au progrès des connaissances biomédicales en général. Cela est particulièrement inquiétant dans la mesure où les recherches de moindre valeur ne sont pas publiées. Il semble donc que la plupart des études sur les chimpanzés génèrent des données dont la valeur est discutable. Leur contribution au progrès des connaissances biomédicales est donc loin d'être évidente.

Sur les 95 expériences publiées, 35,8 % (soit 34 sur 95) étaient citées dans 116 articles, ceux-ci ne décrivant absolument *aucune* méthode bien au point pour lutter contre les pathologies humaines. Dans 14,7 % des cas seulement (soit 14 sur 95), faisant l'objet de citations dans 27 articles, les résumés décrivaient des méthodes bien au point pour lutter contre ces pathologies. Toutefois, l'examen détaillé de ces articles médicaux a révélé que c'étaient les tests *in vitro*, les études cliniques et épidémiologiques, les dosages et méthodes moléculaires, ainsi que les recherches sur le génome, qui avaient le plus contribué à l'élaboration de ces méthodes. Dans 63,0 % des cas (soit 17 sur 27), ces synthèses avaient une portée très large et incluaient entre 26 et 300 références (valeur médiane : 104), auxquelles l'étude citée sur le chimpanzé n'apportait qu'une maigre contribution. La duplication des résultats chez l'homme, l'incohérence avec les autres données obtenues chez l'être humain ou les primates, auxquelles se sont ajoutées d'autres causes, n'ont permis à aucune étude sur les chimpanzés d'apporter une contribution essentielle, ni même la plupart du temps une contribution significative d'aucune sorte à la mise au point de la méthode médicale décrite.

Même si ces résultats pointent la faible utilité des expériences sur les chimpanzés pour faire progresser la santé humaine, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit de l'espèce la plus proche de l'être humain. Il est donc très probable que l'utilisation d'autres animaux de laboratoire comme modèles expérimentaux soit encore moins pertinente pour la recherche biomédicale et les études de toxicité.

4.4 Causes de la faible pertinence des modèles animaux pour l'homme

La recherche biomédicale

Les chimpanzés sont nos plus proches parents vivants. On pourrait donc s'attendre à ce que, parmi les espèces utilisées en laboratoire, ils présentent la meilleure valeur prédictive des effets chez l'homme dans le cadre de la recherche biomédicale. Pourtant, en dépit de grandes similitudes entre les régions structurales de l'ADN du chimpanzé et de celui de l'être humain, on distingue d'importantes différences entre les régions de contrôle qui entraînent un effet d'« avalanche » sur un grand nombre de gènes structuraux (Bailey, 2005). Même si les nucléotides du chimpanzé et de l'être humain ne diffèrent qu'à hauteur de 1 à 2 %, cela se traduit par une différence d'environ 20 % dans l'expression en protéines (Glazko et coll., 2005), ce qui aboutit à des distinctions phénotypiques prononcées entre les espèces. Ces différences concernent les prédispositions génétiques, ainsi que l'étiologie et l'évolution des pathologies. Elles prennent également la forme de disparités en matière d'absorption, de distribution tissulaire, de métabolisme et d'excrétion des agents chimiothérapeutiques, sans oublier les variations observées en matière de toxicité et d'efficacité des produits pharmaceutiques (Bailey, 2005 ; Knight, 2007b). De tels effets semblent être responsables de l'incapacité avérée de la plupart des expériences menées sur les chimpanzés à contribuer significativement à la mise au point de méthodes efficaces pour lutter contre les pathologies humaines (Knight, 2007b).

D'autres espèces utilisées en laboratoire sont encore plus éloignées des humains, que ce soit au niveau génétique ou phénotypique. Elles sont donc encore moins susceptibles de permettre l'établissement de modèles précis concernant l'évolution des pathologies humaines ou les réactions aux agents et toxines chimiothérapeutiques putatifs.

Les études de toxicité

Les rongeurs sont de loin les animaux de laboratoire les plus utilisés pour les études de toxicité. Plusieurs facteurs participent de l'incapacité prouvée des dosages biologiques sur les rongeurs à prévoir de manière fiable la toxicité pour l'être humain. Le stress induit par la manipulation, les contraintes, ainsi que les autres procédures habituelles de laboratoire, notamment le stress lié aux modes d'administration des doses, caractéristique des études de toxicité, modifie l'état immunitaire et les prédispositions génétiques de façon assez difficilement prévisible, ce qui altère l'évolution de la pathologie et les réactions aux agents toxiques et chimiothérapeutiques putatifs (Balcombe et coll., 2004 ; Knight et coll., 2006).

Par ailleurs, les animaux possèdent un large éventail de défenses physiologiques contre les lésions toxiques générales, par exemple la desquamation épithéliale ou encore les enzymes inductibles. Ces défenses s'avèrent souvent efficaces pour les doses présentes en milieu naturel, mais peuvent se révéler inefficaces pour des doses aussi élevées que celles généralement administrées lors des dosages de toxicité (Gold et coll., 1998). Les dosages de cancérogénicité font eux aussi appel à des doses chroniques. Cela peut aboutir à des intervalles de repos insuffisants entre les doses pour permettre un fonctionnement efficace de l'ADN et des mécanismes de réparation tissulaires, favorisant ainsi une prédisposition à la mutagenèse et/ou à la carcinogenèse. C'est notamment le cas lorsque les animaux étudiés sont nourris *ad libitum*, ce qui engendre une élévation artificielle du taux de mitoses. Doses plus faibles, intervalles de repos plus longs entre les expositions, alimentation intermittente, ou

encore diminution du temps d'exposition total : voilà ce qui pourrait constituer un modèle plus réaliste d'exposition environnementale pour la plupart des toxines, mais cela ne se traduirait pas nécessairement par des modifications toxiques (Knight et coll., 2006).

Enfin, la différence de taux d'absorption et de mécanismes de transport entre les modes d'administration utilisés dans le cadre des essais et les autres voies d'exposition significatives chez l'être humain, ainsi que la variabilité considérable des systèmes organiques dans leur manière de répondre aux lésions toxiques, entre et au sein même des espèces, des lignées et des genres, rendent difficile, voire impossible une extrapolation exacte des données de toxicité relevées chez l'animal aux risques encourus par l'être humain (Knight et coll., 2006).

La qualité méthodologique

Au moins 11 synthèses bibliographiques (Horn et coll., 2001 ; Lucas et coll., 2002 ; Roberts et coll., 2002 et Mapstone et coll., 2003 (qui ont décrit la même synthèse) ; Lee et coll., 2003 ; Macleod et coll., 2005a ; Macleod et coll., 2005b ; van der Worp et coll., 2005 ; Wilmot et coll., 2005a ; Willmot et coll., 2005b ; Hackam et Redelmeier, 2006 ; Perel et coll., 2007) ont mis en évidence la mauvaise qualité méthodologique de l'expérimentation animale dans de nombreux cas étudiés, tandis qu'aucune synthèse n'a démontré que cette qualité était bonne pour une majorité d'expériences.

Parmi les lacunes communément observées, on peut citer le manque de mesures de la taille des échantillons et, parallèlement, leur taille trop restreinte, l'inadéquation des modèles animaux (notamment dans le cas des animaux âgés ou atteints de comorbidités sans doute associées à certaines pathologies), l'absence d'allocation aléatoire des traitements, le défaut d'administration de médicaments et d'induction de lésions en insu, ou encore l'absence d'évaluation en aveugle des résultats, ainsi que le manque de déclarations de conflits d'intérêts. Certaines études ont, en outre, eu recours à des anesthésiants susceptibles d'avoir modifié les résultats expérimentaux. Des variations considérables étaient d'ailleurs manifestes dans les paramètres évalués.

4.5 Améliorer la qualité : la médecine fondée sur l'expérience clinique

Dans la médecine fondée sur l'expérience clinique, les décisions cliniques reposent sur des essais thérapeutiques comparatifs, prospectifs, randomisés, en aveugle, qui s'appuient eux-mêmes sur des principes méthodologiques solides. Dans ce type de médecine, ce sont les vastes études épidémiologiques prospectives et les méta-analyses d'essais cliniques comparatifs, randomisés et en insu qui font autorité (*Evidence-Based Medicine Working Group*, 1992). La mise en œuvre, dans le cadre de l'expérimentation animale, des normes de la médecine fondée sur l'expérience clinique qui sont déjà appliquées aux essais thérapeutiques donnerait des résultats plus solides et plus largement applicables (Watters et coll., 1999 ; Moher et coll., 2001 ; Arlt et Heuwieser, 2005 ; Schulz, 2005 ; Perel et coll., 2007).

Des dispositifs seraient toutefois nécessaires pour garantir la conformité à ces normes, laquelle pourrait, par exemple, constituer un préalable pour le financement de la recherche, l'approbation des comités d'éthique et la publication des résultats. De telles mesures exigeraient bien entendu la sensibilisation et la collaboration des agences de financement, des comités d'éthique et des revues.

4.6 Contraintes fondamentales pesant sur la pertinence des modèles animaux pour l'homme

L'élaboration de stratégies destinées à faire progresser l'analyse complète et impartiale des données existantes avant de procéder à des études sur les animaux, à diminuer la variation des environnements et des protocoles expérimentaux et à améliorer leur qualité méthodologique permettraient de minimiser la consommation de ressources animales, financières et autres dans le cadre d'expériences dont la valeur et la qualité sont contestables, et d'augmenter l'utilité potentielle des données animales pour le sujet humain. Cependant, même si un effort concerté permettait d'atténuer ces problèmes, il est peu probable, étant donné leur ampleur, que le manque de pertinence d'une grande part de l'expérimentation animale pour les études cliniques et toxicologiques chez l'homme résulte de ces seuls facteurs. Comme le soulignent Perel et coll. (2007), l'échec des modèles animaux à représenter de manière adéquate les pathologies humaines est peut-être une autre cause fondamentale, que l'on ne pourrait, en revanche, techniquement et théoriquement pas surmonter.

On tente de modifier génétiquement les modèles animaux par l'ajout de gènes étrangers (animaux transgéniques) ou par l'inactivation, autrement dit la suppression, de gènes (animaux porteurs d'un ou plusieurs gènes invalidés) afin d'obtenir des modèles plus proches de l'humain. Néanmoins, outre les nombreuses difficultés techniques liées à leur mise en œuvre, de telles modifications ne permettent pas nécessairement de tirer des conclusions claires en raison de facteurs reflétant la complexité intrinsèque des organismes vivants, par exemple la redondance variable de certaines voies métaboliques entre les espèces (Houdebine, 2007). En outre, les atteintes portées au bien-être animal lors de la création et de l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés sont particulièrement importantes (Sauer et coll., 2006).

4.7 Conséquences pour la validation scientifique des modèles expérimentaux

Les modèles de substitution aux modèles animaux doivent généralement obtenir une validation scientifique officielle avant acceptation réglementaire alors que, pour les modèles animaux, on part simplement du principe qu'ils sont prédictifs des résultats chez l'être humain. Ces 27 synthèses bibliographiques relatives à l'utilité de l'expérimentation animale pour l'être humain invalident de telles suppositions, même pour les modèles animaux utilisés sur de longues périodes.

L'application systématique d'études de validation officielles à tous les modèles expérimentaux est tout à fait justifiée, indépendamment du recours ou non aux animaux, et quels que soient l'importance de l'expérience d'un point de vue historique ou contemporain, ou même son statut potentiel à l'avenir. Il faut également que ces études de validation officielles prennent en considération de manière appropriée le bien-être animal, ainsi que les aspects éthiques, juridiques, économiques et tout autre facteur pertinent. Parmi les avantages probables, on peut citer la sélection plus rigoureuse des modèles permettant véritablement de prévoir les résultats chez l'être humain, l'augmentation de la sécurité des personnes exposées aux substances chimiques approuvées sur la base des tests de toxicité, un accroissement de l'efficacité au cours de la mise au point de produits pharmaceutiques et d'autres traitements

thérapeutiques à visée humaine, et une diminution du gaspillage des ressources animales, humaines et financières.

5 Conclusions

Le schéma de pensée, issu du passé mais toujours d'actualité, qui consiste à supposer que les modèles animaux permettent de prévoir de façon globalement satisfaisante les effets chez l'homme explique leur utilisation continue et généralisée dans les études de toxicité et la recherche biomédicale visant à développer des traitements pour lutter contre les pathologies humaines. Toutefois, l'utilisation de ces modèles persiste davantage pour des raisons historiques et culturelles que parce qu'ils auraient démontré une quelconque validité scientifique. Par exemple, de nombreux responsables de la réglementation « préfèrent » les données animales (O'Connor, 1997). Certains pensent même que les essais menés sur les animaux sont intrinsèquement valables, simplement parce qu'ils sont réalisés sur des animaux (Balls, 2004).

Pourtant, l'analyse de l'ensemble des données bibliographiques prouve que la plupart du temps l'expérimentation animale ne permet pas de prévoir les effets chez l'être humain avec suffisamment de certitude pour fournir un avantage substantiel à la mise au point de traitements cliniques ou pour permettre de tirer des conclusions en matière d'évaluation de la toxicité chez l'homme. Sur vingt synthèses comprenant des études analysant l'intérêt clinique, les auteurs ont conclu que les modèles animaux étaient réellement utiles à la mise au point de traitements cliniques ou majoritairement en cohérence avec les résultats cliniques dans deux cas seulement, dont l'un sujet à controverse. Sept synthèses supplémentaires ont elles aussi échoué à démontrer clairement leur valeur prédictive en matière d'effets toxicologiques chez l'homme, tels que la cancérogénicité ou la tératogénicité. Par conséquent, on ne peut pas partir du principe que les données animales présentent un intérêt considérable à ces fins. Le manque d'intérêt clinique et toxicologique pour l'homme de la plupart des modèles animaux pour lesquels il existe des données, ainsi que les atteintes au bien-être animal et les coûts économiques, généralement considérables, justifient une interdiction des modèles animaux pour lesquels nous ne disposons pas de données scientifiques établissant clairement leur valeur prédictive ou leur pertinence pour l'homme.

References

- Arlt, S. and Heuwieser, W. (2005). (Evidence based veterinary medicine) German. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 112(4), 146-148.
- Bailey, J. (2005). Non-human primates in medical research and drug development: a critical review. *Biogenic Amines*, 19(4-6), 235-255.
- Balcombe, J., Barnard, N. and Sandusky, C. (2004). Laboratory routines cause animal stress. *Contemporary Topics in Laboratory Animal Science*, 43(6), 42-51.
- Balls, M. (2004). Are animal tests inherently valid? *ATLA* 32 (Suppl. 1B), 755-758.
- Brom, F. W. (2002). Science and society: different bioethical approaches towards animal experimentation. *ALTEX* 19(2), 78-82.
- Conlee, K. M., Hoffeld, E. H. and Stephens, M. L. (2004). A demographic analysis of primate research in the United States. *ATLA* 32 (Supp 1A), 315-322.
- Evidence-Based Medicine Working Group. (1992). Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *J. Amer. Med. Assoc.* 286, 2420-2425.
- Festing, M. F. W. (2004). Is the use of animals in biomedical research still necessary in 2002? Unfortunately, "yes". *ATLA* 32 (Suppl. 1B), 733-739.
- Glazko, G., Veeramachaneni, V., Nei, M. and Makalowski, W. (2005). Eighty percent of proteins are different between humans and chimpanzees. *Gene* 346, 215-219.
- Gold, L. S., Slone, T. H. and Ames, B. N. (1998). What do animal cancer tests tell us about human cancer risk? Overview of analyses of the carcinogenic potency database. *Drug Metabolism Reviews* 30, 359-404.
- Green, J. (1982). Asymptotic sample size for given confidence interval length. *Applied Statistics* 31(3), 298-300.
- Guenther, W. C. (1973). A sample size formula for the hypergeometric. *Journal of Quality Technology* 5(4), 167-170.
- Hackam, D. G. and Redelmeier, D. A. (2006). Translation of research evidence from animals to humans. *J. Amer. Med. Assoc.* 296(14), 1731-1732.
- Hackam, D. G. (2007). Translating animal research into clinical benefit: poor methodological standards in animal studies mean that positive results may not translate to the clinical domain. *Brit. Med. J.* 334, 163-164.
- Horn, J., de Haan, R. J., Vermeulen, M. et al. (2001). Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 32(10), 2433-2438.
- Houdebine, L. M. (2007). Transgenic animal models in biomedical research. *Methods Mol. Biol.* 360, 163-202.
- Kjellmer, I. (2002). Animal experiments are necessary. Coordinated control functions are difficult to study without the use of nature's most complex systems: mammals and human beings. (Djurförsök är nödvändiga. Samordnade kontrollfunktioner låter sig svårigen studeras utan tillgång till naturens mest komplexa system: däggdjur och människor.). *Lakartidningen* 99(11), 1172-1173.
- Knight, A. (2007a). Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *ATLA* (in press).
- Knight, A. (2007b). The poor contribution of chimpanzee experiments to biomedical progress. *J. Appl. Anim. Welf. Sci.* 10(4) 281-308.
- Knight, A., Bailey, J. and Balcombe, J. (2006). Animal carcinogenicity studies: 2. obstacles to extrapolation of data to humans. *ATLA* 34(1), 29-38.
- Lazarou, J. and Pomeranz, B. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J. Amer. Med. Assoc.* 279, 1200-1205.
- Lee, D. S., Nguyen, Q. T., Lapointe, N. et al. (2003). Meta-analysis of the effects of endothelin receptor blockade on survival in experimental heart failure. *J. Cardiac Fail* 9, 368-374.
- Lindl, T., Voelkel, M. and Kolar, R. (2005). Animal experiments in biomedical research. An evaluation of the clinical relevance of approved animal experimental projects. (German) *ALTEX* 22(3), 143-151.
- Lindl, T., Völkel, M. and Kolar, R. (2006). Animal experiments in biomedical research. An evaluation of the clinical relevance of approved animal experimental projects: No evident implementation in human medicine within more than 10 years. (Lecture abstract). *ALTEX* 23(2), 111.
- Lucas, C., Criens-Poublon, L. J., Cockrell, C. T. and De Haan, R. J. (2002). Wound healing in cell studies and animal model experiments by Low Level Laser Therapy; were clinical studies justified? A systematic review. *Lasers in Medical Science* 17(2), 110-134.
- Macleod, M. R., O'Collins, T., Horkey, L. L. et al. (2005a). Systematic review and metaanalysis of the efficacy of melatonin in experimental stroke. *J. Pineal Res.* 38, 35-41.
- Macleod, M. R., O'Collins, T., Horkey, L. L. et al. (2005b). Systematic review and metaanalysis of the efficacy of FK506 in experimental stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 25(6), 1-9.
- Mapstone, J., Roberts, I. and Evans, P. (2003). Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J. Trauma Injury Infect. Crit. Care* 55, 571-589.
- Moher, D., Schulz, K. F. and Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 357, 1191-1194.
- Morris, E. (Undated). Sampling from small populations. <http://uregina.ca/~morrisev/Sociology/Sampling%20from%20small%20populations.htm>. (Accessed 20 Sep. 2006).
- O'Connor, A. M. (1997). Barriers to regulatory acceptance. In L. F. M. van Zutphen and M. Balls (eds.), *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (1173-1176). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.
- Osswald, W. (1992). Ethics of animal research and application to humans (Etica da investigação no animal e aplicação ao homem). *Acta medica portuguesa* 5(4), 222-225.
- Pawlik, W.W. (1998). The significance of animals in biomedical research. (Znaczenie zwierząt w badaniach biomedycznych.). *Folia Medica Cracoviensia* 39(3-4), 175-182.
- Perel, P., Roberts, I., Sena, E. et al. (2007). Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *Brit. Med. J.* 334, 197-200.
- Roberts, I., Kwan, I., Evans, P. and Haig, S. (2002). Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation. *Brit. Med. J.* 324, 474-476.
- Sauer, U. G., Kolar, R. and Rusche, B. (2006). The use of transgenic animals in biomedical research in Germany. Part 2: Ethical evaluation of the use of transgenic animals in biomedical research and perspectives for the changeover in research to research animal-free methods. (German). *ALTEX* 23(1), 3-16.
- Schulz, K. F. (2005). Assessing allocation concealment and blinding in randomised controlled trials: why bother? *Equine Veterinary Journal* 37(5), 394-395.
- van der Worp, H. B., de Haan, P., Morrema, E. and Kalkman, C. J. (2005). Methodological quality of animal studies on neuroprotection in focal cerebral ischaemia. *J. Neurol.* 252, 1108-1114.
- Watters, M. P. R. and Goodman, N. W. (1999). Comparison of basic methods in clinical studies and in vitro tissue and cell culture studies in three anaesthesia journals. *Br. J. Anaes.* 82, 295-298.
- Willmot, M., Gray, L., Gibson, C. et al. (2005a). A systematic review of nitric oxide donors and L-arginine in experimental stroke: effects on infarct size and cerebral blood flow. *Nitric Oxide* 12, 141-149.
- Willmot, M., Gibson, C., Gray, L. et al. (2005b). Nitric oxide synthase inhibitors in experimental ischemic stroke and their effects on infarct size and cerebral blood flow: a systematic review. *Free Radical Biology & Medicine* 39, 412-425.

Contact person

Andrew Knight
Director
Animal Consultants International
www.AnimalConsultants.org