



Guangdong University of Technology



Le bon sens, en sciences comme ailleurs

7^{ième} Colloque “De la recherche à l’enseignement”, ESPCI, 9 septembre 2017

Bernard MEUNIER

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse, France

Chemistry Department, Guangdong University of Technology, Guangzhou, China

Le bon sens est-il en voie de disparition ?

"Le bon sens qui est le maître de la vie humaine"

Bossuet (*Discours sur l'Histoire universelle*).

"Je suis pour le bon sens et ne serais souffrir les ébullitions de cerveau de nos marquis de Mascarille"

Molière (*La critique de l'école des femmes, scène VII*).

"J'aime les paysans, ils ne sont pas assez savants pour raisonner de travers"

Montesquieu (*Mes pensées, section VIII, variétés*).

Premier exemple : l'épidémie de choléra en Haïti (2010)

Il aura fallu 6 ans à l'ONU pour reconnaître sa responsabilité dans le déclenchement de l'épidémie de choléra en Haïti en octobre 2010 par des soldats népalais servant comme Casques bleus dans un camp de la haute vallée de Artibonite, sur les bords de la rivière Méyé, à 50 km au nord-est de la capitale, Port-au-Prince

Pourquoi et comment ? C'est le résultat de la perte de savoir-faire dans l'application des règles d'hygiène de base.

Ensuite plus personne ne veut être responsable de l'épidémie.

Choléra en Haïti (2010)

Après le tremblement de terre meurtrier du 12 janvier 2010 (plus de 300 000 morts), les secours internationaux s'organisent rapidement.

Des milliards de dollars viennent du monde entier, des centaines d'ONG (organisations non-gouvernementales) arrivent en Haïti.

La sécurité est renforcée, en plus des soldats de la force *Minustah* (Casques bleus) en place depuis 2004, les États-Unis envoient des milliers de soldats.

Les problèmes sanitaires post-catastrophes sont bien gérés, jusqu'en octobre 2010

Les tinettes !

Le 20 octobre 2010, un camion déverse dans un petit affluent de la rivière Artibonite, le contenu des tinettes de soldats népalais, sans aucun traitement chimique préalable

Ce camp venait de recevoir des nouveaux soldats directement du Népal (zone de choléra endémique).

Le vibrion du choléra se répand rapidement dans tout le bassin de l'Artibonite qui est la seule source d'eau pour des millions d'haïtiens

L'épidémie de choléra la plus violente depuis les 20 dernières années

Haïti n'ayant jamais été touché par le choléra, l'épidémie affecte rapidement des centaines de milliers de personnes.

En août 2016, l'OMS indique que l'épidémie a touché plus de 800 000 personnes et à entraîner la mort de plus de 10 000 malades.

Questions :

- Une armée ne sait plus traiter ses "tinettes" ?
- Le savoir-faire médical de base et le respect des règles d'hygiène sont-ils en voie de disparition ?
- Ne sait-on plus comment éviter le choléra ?

Rappel sur les épidémies de choléra en Europe

L'Europe a connu de grandes épidémies de choléra au 19^{ième} siècle :

- Plus 6500 morts en 1832 à Londres
- Plus de 19 000 morts en 1832 à Paris

Lors de l'épidémie de choléra à Londres en 1854, John Snow fait la première enquête d'épidémiologie et trouve l'origine de l'infection, de l'eau polluée récupérée par une pompe dans Broad Street (quartier de Soho).

Il enlève le bras de la pompe : l'épidémie s'arrête !



Réponses aux épidémies de choléra du 19^{ième} siècle en Europe

À ces deux deux grandes épidémies en Europe (1832-1833 et 1854-1855), la médecine abandonne la théorie des "miasmes" pour celle des agents infectieux qui contaminent l'eau.

C'est la période des grands travaux d'assainissement à Londres et Paris (et toutes les grandes villes ensuite) :

- Réseaux d'égouts.
- Alimentation en eau potable, venant de source ou de rivière non souillée.

De l'eau propre pour Haïti !

Que faut-il pour Haïti ?

-Une campagne de vaccination anti-choléra va commencer en Haïti.

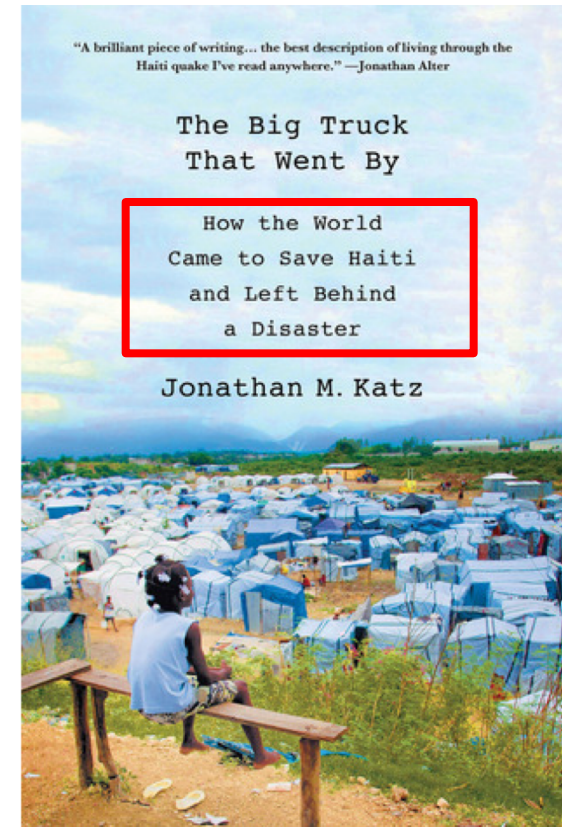
-Il faut surtout de l'eau propre. Un grand programme de traitement des eaux pour établir un réseau d'eau potable avec séparation des eaux usées devrait être mis en place.

Note d'humeur :

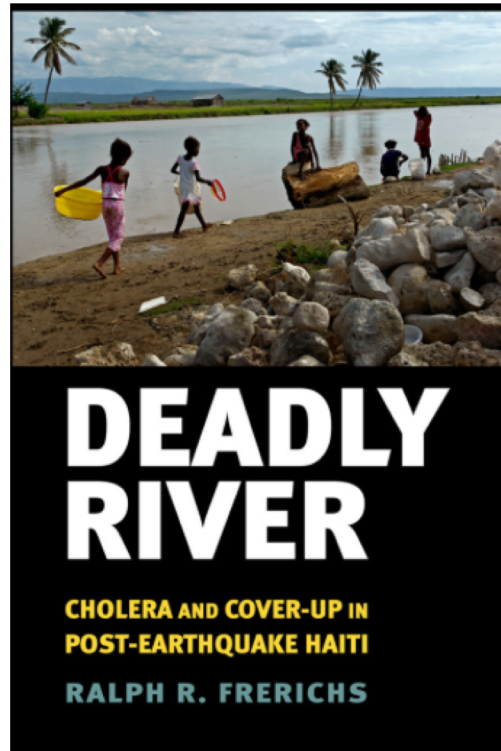
Si tous les intervenants extérieurs devaient boire la même eau que les haïtiens, le problème de l'eau potable aurait été résolu depuis plusieurs années ...

Deux livres sur le choléra en Haïti

"The big truck that went by" de Jonathan Katz (2013)



"Deadly river" de Ralph Frerichs (2016)



Deuxième exemple : Les milliards, combien en voulez-vous ?

Une promesse électorale à 450 milliards (par an).....

À 20 millions d'euros le km de LGV (ligne de chemin de fer à grande vitesse) cette somme représente 22 500 km de LGV.

Au bout de 5 ans de mandat présidentiel, ceci représente 110 000 km de LGV

Il est urgent d'apprendre à compter aux hommes politiques !

(B. Meunier, les Échos, 15 février 2017)

Troisième exemple :
**Faut-il supprimer les essais chez l'animal
pour les candidats-médicaments ?**

Le Parlement européen a voté en 1992 sur l'interdiction de l'utilisation d'animaux pour tester des produits utilisables en cosmétologie.

Méthodes de substitution : peau artificielle, ...
Comment bien évaluer les risques d'allergies ?
Risques accrus pour les personnes.

Depuis quelques années, certains groupes souhaitent interdire l'utilisation d'animaux de laboratoires pour tester des candidats-médicaments. *Est-ce raisonnable ?*

Réglementation actuelle sur les essais pré-cliniques

Tout au long des 70 dernières années, toute une réglementation a été mise en place pour éviter de laisser passer en essai clinique (= chez l'homme) des molécules dont la toxicité et l'activité pharmacologique n'ont pas été évalués chez l'animal (essentiellement des rongeurs).

Retour sur certaines catastrophes à l'origine de l'élaboration des règlements et « guidelines ».

L'affaire du Prontosil aux États-Unis

Aux États-Unis, en 1937, 105 personnes décèdent après avoir été traitées avec du prontosil dilué dans de l'éthylène-glycol (un anti-gel ...).

La formulation proposée par la société Massengill Co. (Tennessee) n'avait pas été testée chez l'animal.

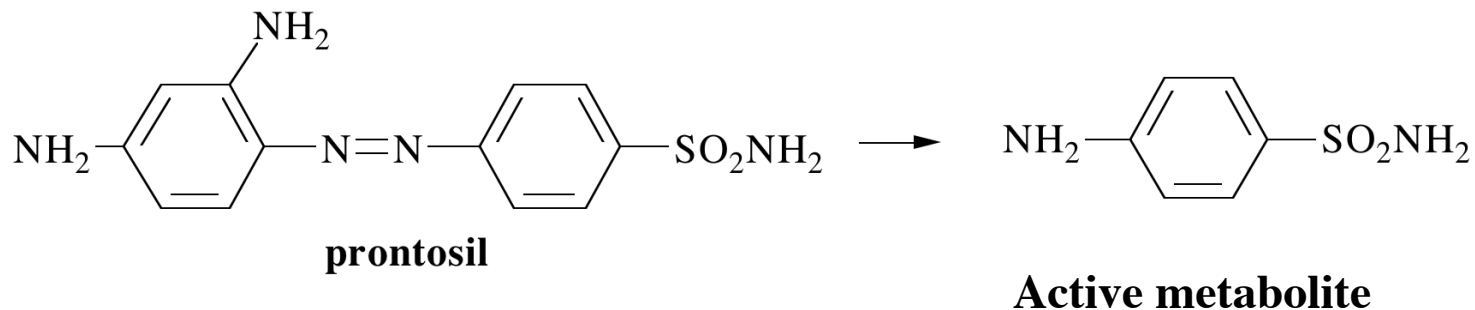
Cet accident dramatique est à l'origine de la création de la "FDA" (Food and Drug Administration).

Le prontosil était un sulfamide. Avant la Seconde Guerre Mondiale, les sulfamides étaient les seules molécules capable de traiter une infection bactérienne.

Sulfamides : premiers antibactériens

Le prontosil a été découvert par Gerhardt Domagk (Prix Nobel 1939).

Jacques Tréfouël (Institut Pasteur, Paris) a démontré en 1937 que l'espèce active était en fait un métabolite : 4-aminobenzo-sulfonamide.



Le sulfonamide remplace l'acide para-amino-benzoïque pendant la synthèse de la vitamine B9 (dihydrofolate) dans la bactérie, bloquant ainsi la synthèse de ses acides nucléiques (l'homme récupère la vitamine B9 par son alimentation).

Depuis cet accident, pour tous les candidats-médicaments, les études pré-cliniques chez l'animal sont obligatoires

En 1938, le Congrès des États-Unis vote la loi « Food, Drug, and Cosmetic », exigeant l'évaluation toxicologique des futurs médicaments chez l'animal.

De nombreux pays s'alignent sur cette législation, sauf l'Allemagne !

À cette même période, le Parti Nazi vote une loi pour stopper l'utilisation des animaux dans les laboratoires de recherche !

En 1933, Hermann Göring, ministre du premier gouvernement d'Hitler, fait passer une loi pour bannir l'utilisation d'animaux dans les laboratoires de recherche

Le parti Nazi vote la première loi pour « protéger » les animaux.

Cette loi est votée en novembre 1933 (l'année où tout bascule en Allemagne).
Reichstierschutzgesetz (Reich Animal Protection Act).

Animaux de laboratoires saluant Goering,
Journal *Kladderadatsch*, septembre 1933.



« Essais » chez l'homme dans les camps nazis

Les Nazis avaient des réticences à utiliser des animaux de laboratoire, mais pas les humains dans les camps de concentration

Josef Mengele était un médecin dans le camp d'extermination d'Auschwitz pendant la seconde Guerre Mondiale (Doctorat en médecine *cum laude* à l'Université de Munich en 1938).

Mengele faisait des expériences de chimie et de physique directement sur les prisonniers (y compris chez des jumeaux, l'un des deux servant de « contrôle »).

Après 1945, il s'échappe en Amérique du Sud (il meure en 1977 au Brésil).

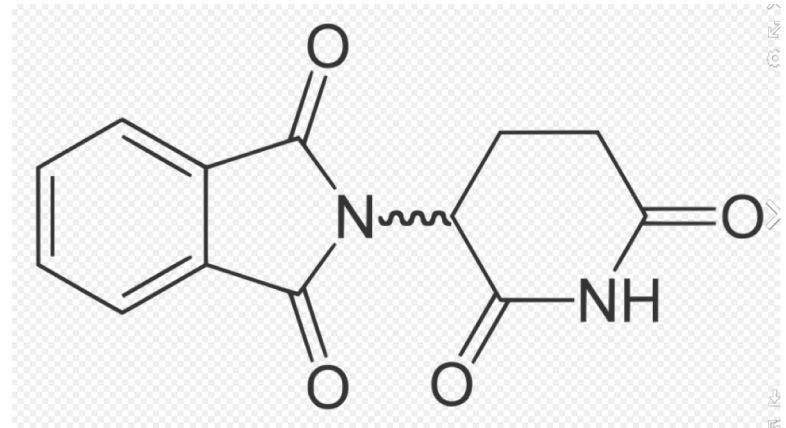
Règlementations pour les candidats-médicaments

Après la condamnation des médecins nazis au procès de Nuremberg (1946) et le procès des dirigeants du camp d'Auschwitz (1947), tous les pays ont renforcé leur législation sur les études pré-cliniques pour les futurs médicaments.

Il s'agit d'évaluer de manière scientifique l'activité pharmacologique sur un modèle animal de la maladie et d'identifier les paramètres toxicologiques chez différents animaux avant d'aller en « phase I » (première utilisation chez l'Homme).

Le cas « thalidomide » : renforcement des études pré-cliniques chez l'animal

La thalidomide était vendue en Allemagne en 1957 par la société Grünenthal comme « pilule magique » pour traiter l'anxiété, les insomnies et **les nausées du matin chez les femmes enceintes !**



Plus de 10,000 enfants sont nés avec des malformations dramatiques au niveau des membres
Les études initiales sur la souris n'avaient pas mis en évidence les effets tératogènes (les lapins sont plus sensibles que les souris pour ces effets).

Le développement des besoins en chimie et en médicaments augmente le nombre d'animaux utilisés (c'est le prix de la sécurité)

Combien d'animaux sont utilisés chaque année pour les études de pharmacologie et de toxicologie ?

Environ 100 millions par an : plus de 93% sont des souris ou des rats.

L'utilisation des animaux de laboratoire sont contrôlés par des comités d'éthique mis en place dans tous les pays.

L'utilisation des primates est strictement limitée (évaluation des candidats-vaccins par exemple).

De nombreuses organisations sont contre l'utilisation des animaux dans les laboratoires

Plus de 189,000 associations de défense des animaux existent actuellement dans le monde ! (voir "World Animal Directory", Wikipedia).

Trois arguments sont développés par ces associations :

- La toxicité doit être évaluée sur cellules (*in vitro*).
- L'informatique va permettre d'évaluer la toxicité (*in silico*)
- Nous avons assez de molécules pour satisfaire les besoins.

Il y a loin de la cellule à l'homme !

Le nombre de protéines chez l'homme dépasse les 2 millions

Toutes ces protéines sont organisées dans plus de 10 000 milliards de cellules (10^{12}) dans un corps humain !

Comment modéliser « in silico » toutes les interactions possibles d'une molécule chimique avec toutes ces cellules ?

Trop de paramètres à calculer en même temps.

« Nous avons assez de molécules pour faire de nouveaux médicaments »

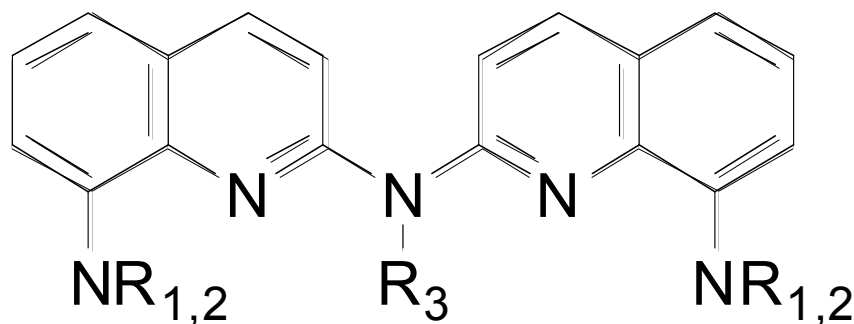
Ce type d'affirmation tue la création de nouveaux médicaments.

Nous avons un besoin urgent de nouveaux médicaments pour traiter les infections bactériennes résistantes aux anciens antibiotiques et pour lutter contre les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

Comment évaluer de nouveaux médicaments sans passer par l'étape animaux de laboratoire ?

Va-t-on revenir aux essais directs chez l'homme comme pendant la période nazie ?

Une série de chélateurs spécifiques du cuivre a été développée à Toulouse (CNRS-LCC) depuis 2004.



Ces bis-aminoquinolines sont des chélateurs spécifiques du cuivre(II).

Les ions zinc(II) et Fe(III) ne sont pas complexés par ces ligands.

PALUMED-CNRS Application, August 2005. US patents delivered on April 19, 2012 (n° 08,247,396 B2) and on December 12, 2012 (n° 8,324,196 B2), EU and Canada patents delivered in 2014 (PCT: WO 2007/015017 A2). Deraeve *et al.*, *New J. Chem.*, 2007, 31, 193-195

Quel modèle animal utiliser pour tester ces molécules ?

Depuis plus de 20 ans, tous les laboratoires utilisent des souris transgéniques :

- Tg2576 (sur-expression de l'APP humaine)
- TgCRND8 (dépôt d'amyloïdes parenchymal)
- 3xTg-AD (APP et mutation de tau) triple transgénique

Avec ces modèles transgéniques, la maladie d'Alzheimer est traitée comme une simple maladie bi- ou tri-génique (Mt Sinai J. Med. 2010, 77, 69-81).

**Ces modèles de souris transgéniques sont-ils prédictifs ?
Non, malheureusement ! Toutes les molécules sélectionnées avec ces modèles ont échoué en clinique humaine.**

Les souris transgéniques sont très coûteuses

En 2005, nous avons utilisé des souris transgéniques (APP+presenilin-1) pour évaluer des molécules de type Cyclo-Phen dans la réduction des plaques d'amyloïdes

Une année d'expériences avec de mauvais résultats pour un coût total de 100 000 €

voir Boldron *et al.* *ChemBioChem*, 6, 1976-1980 (2005).

Conclusion : nous avons décidé de créer notre propre modèle animal en injectant des oligomères d'amyloïdes dans le cerveau de souris normales.

modèle "icv-amyloïde" avec des souris non-transgéniques

Une simple injection icv au niveau de l'hippocampe du trimère et de l'hexamère d'A β ₁₋₄₂ génère une perte de 50% de la mémoire épisodique à J-21.

Expérience contrôle = pas de perte de mémoire épisodique en injectant l'amyloïde inverse A β ₄₂₋₁

Ceccom *et al.*, *Plos One*, vol. 7 (8), e43105 (2012)

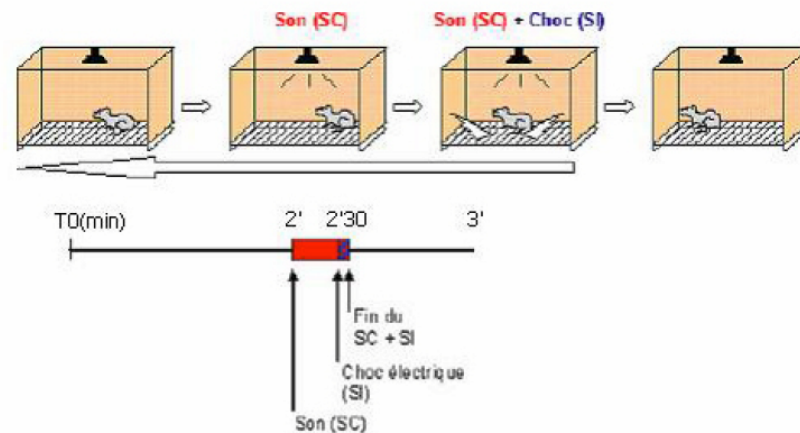
Mesure de la mémoire épisodique (test de la "peur au contexte")



Figure 1 : Dispositif expérimental de conditionnement de peur au contexte (CPC)

Les mouvements de la souris sont enregistrés par vidéo, ce qui permet de comparer les comportements (« freezing time »)

Conditionnement (J1) :



Test au Contexte (J2) :

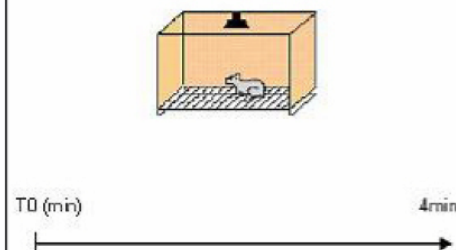


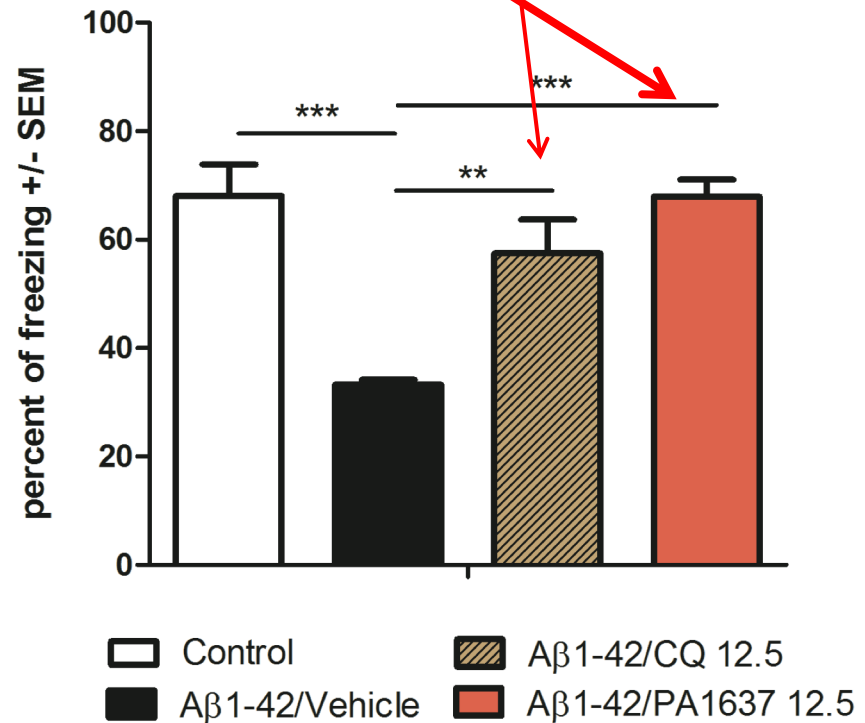
Figure 2 : Protocole de conditionnement de peur au contexte en version 1 essai

Activité *in vivo* (souris) de la molécule PA1637 par voie orale

Oral activity of **PA1637** at 12.5 mg/kg (red bar) compared to clioquinol (CQ)

Mice with memory deficits generated by icv injection of $A\beta_{1-42}$

Cognitive deficits can be reversed with treatment by PA1637 by oral route. **Complete reversal effect is obtained with PA1637 at 12.5 mg/kg/dose (9 doses over a period of 20 days)**



No memory deficits when mice are treated with $A\beta_{42-1}$ (the reversed peptide), data not shown.

Merci pour votre attention