

Lettre ouverte aux responsables des EPST (Établissements publics à caractère Scientifique ou Technologique)

- * Étudier les réactions biologiques humaines sur des modèles animaux : recherche utile ou futile ?
- * Éléments pour un débat au sein de la Communauté Scientifique sur le pertinence du modèle animal.

Madame la Directrice générale du CNRS,
Monsieur le Président du CNRS,

Régulièrement et encore en février dernier, le journal du CNRS publie des articles pour justifier le recours à l'expérimentation sur l'animal considéré « comme modèle incontournable » pour étudier nombre de pathologies et de fonctions physiologiques (N°146 02.2002 page 4). **Un scientifique ne pouvant se satisfaire d'une affirmation, il doit s'interroger sur le bien-fondé de celle-ci, soutenant qu'une espèce pourrait servir de « modèle biologique » à une autre.**

A cette fin et pour éviter un débat stérile, il convient de séparer les arguments éthiques ou compassionnels, quels qu'en soient le poids, et les arguments rationnels et logiques qui sont du domaine qui sont du domaine du scientifique et auxquels on se limitera ici.

Le bien-fondé de l'étude d'une espèce pour elle-même, dans un but vétérinaire, ou pour élucider un processus biologique fondamental (division cellulaire, développement...) n'est évidemment pas en cause.

Une espèce est définie par son isolement reproductif, conséquence de l'exclusivité de son matériel chromosomique et de son génome (au polymorphisme inhérent à l'espèce près). L'organisation et la structure du génome et des gènes qu'il contient, l'organisation du contrôle et de la régulation de l'expression génétique, sont en effet suffisamment différentes entre deux espèces pour interdire la recombinaison méiotique de leurs chromosomes.

Or l'activité biochimique et plus généralement biologique de l'individu d'une espèce, sa physiologie, ses pathologies, sa réponse à un stimulus externe sont précisément déterminées par ses gènes et leurs expressions.

Exposés à un stimulus donné, ou affectées de dysfonctionnements génétiques ou autre, deux espèces peuvent donner une réponse identique, semblable, différente ou opposée, selon leurs réactions biologiques propres contrôlées par leurs gènes.

Il est donc impossible d'établir a priori une corrélation entre les comportements des deux espèces, on ne saura à quoi s'en tenir qu'après observation des réactions chez chacune, ce qui rend le recours au modèle animal superflu et inutile.

C'est la démonstration qu'aucune espèce ne peut servir de modèle biologique pour une autre, l'homme en l'occurrence. C'est évident s'agissant des rongeurs « modèles de prédilection », mais cela reste vrai pour nos cousins les plus proches dans l'évolution, chimpanzés et bonobos, comme le montre la comparaison des structures génomiques des grands primates (TIG 2001). Par exemple, ils sont indifférents au virus d'immunodéficience humaine (VIH), peu affectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et succombent au virus Ebola (VEb). Selon ce modèle, VIH serait sans danger, VHB serait bénin, responsable chez l'homme d'hépatites chroniques, de cirrhoses et de cancers du foie), et VEb serait mortel. Le modèle aura eu successivement une réaction opposée, différente ou identique à celle de l'homme, à cause du polymorphisme, entre les grands primates, des complexes majeurs d'histocompatibilité !

Ainsi, se fier à une espèce modèle biologique pour évaluer la sécurité sanitaire (toxicologique en particulier) humaine ou mettre au point une thérapie destinée au patient humain relève des arts divinatoires.

C'est inacceptable pour qui veut avoir une démarche scientifique sérieuse. C'est criminel quand cela revient à jouer aux dés avec la santé de l'homme.

Les conséquences sanitaires du recours au modèle animal pour évaluer les risques toxiques chez l'homme, sont en effet catastrophiques. Ainsi, les effets secondaires de médicaments, les produits les plus largement et longuement testés sur des « modèles » (animaux) envoient chaque année 1,3 millions de patients à l'hôpital et 20 000 au cimetière ; la quatrième cause de mortalité en France !

Peut-on se fier au modèle Rongeur pour évaluer le pouvoir cancérogène d'un produit chez l'homme sachant que ce modèle vit de l'ordre de 20 à 30 mois, alors qu'il se passe en moyenne 5 à 10 ans entre la dysplasie d'une de nos cellules et le diagnostic de la tumeur qui en est éventuellement issue ?

Résultat en 1990, le cancer est devenu la première cause de mortalité chez les hommes (31%), il est responsable de 46% des décès de femmes dans la force de l'âge (35/65 ans).

L'ampleur de l'évolution de ces chiffres depuis 50 ans (taux moyens + 1,3 % par an), après correction en raison de l'allongement de la vie et de l'augmentation de la population) ne peut s'expliquer ni par des facteurs héréditaires, quasi – invariables sur une période aussi courte, ni par des comportements à risques, comme le montre la disparité géographique en France des prévalences des cancers (facteur 10 par exemple pour les cancers de l'estomac ou des poumons).

La cause majeure ne peut être que l'exposition à des produits dont le potentiel cancérigène a simplement échappé aux tests sur « modèles ». La même conclusion vaut pour les produits neurotoxiques (dont 90% sont des insecticides, jugés inoffensifs pour l'homme d'après les études sur modèles rongeurs, alors que les prévalences d'affections neurologiques (autisme) ou de neuro dégénérescences (Alzheimer, Parkinson) ne cessent de progresser à allure soutenue depuis 20 ans. Qui peut sérieusement penser qu'au long terme le SNC de la souris est un bon modèle pour le nôtre ?

Même constat d'échec pour la recherche biomédicale a visé thérapeutique effectuée sur « modèle ». Est-il raisonnable de vouloir mettre au point un vaccin contre le SIDA sur le chimpanzé qui est spontanément immunisé contre le VIH ?

Une thérapie contre la sclérose en plaque, Alzheimer ou Parkinson chez le macaque qui ne développe jamais ces maladies dans la nature ? Même humanisé par transgénèse, **aucun « modèle » n'est capable de reproduire, ne serait-ce qu'approximativement, ces maladies largement multifactorielles.**

« La souris manipulée » pour former des plaques d'amyloïde humain dans son cerveau en est débarrassé par un vaccin, le patient Alzheimer traité par ce même vaccin voit son état gravement empirer. Supposer qu'un vecteur viral est sans danger en thérapie génique humaine parce qu'il est inoffensif chez le chien ou le singe envoie le patient à la mort. Depuis des décennies, on cherche chez la souris les clés du cancer humain, on a trouvé des milliers de produits efficaces en chimiothérapie chez ces animaux, aucun n'est actif chez l'homme, et les quelques dizaines actifs chez l'homme ne le sont pas chez la souris. Ces animaux se cancérisent spontanément à partir de 40 semaines d'âge, l'homme au-delà de 40 ans ; les télomères (éléments importants dans la prolifération cellulaire) des cellules de souris sont 5 à 10 fois plus longs que ceux de nos cellules et permettent un nombre de divisions avant sénescence bien plus grand.

Est-il logique de s'adresser à un tel « modèle » pour comprendre le mécanisme de la cancérisation chez l'homme ? Les progrès thérapeutiques dans les grandes pathologies humaines stagnent désespérément depuis des décennies, en même temps que leur prévalence augmente inexorablement.

La raison fondamentale est la persistance de l'erreur méthodologique consistant à se fier à la fiction du modèle biologique. Ces errements étaient compréhensibles il y a 40 ou 50 ans, quand la biologie sortait à peine de l'empirisme qui préside à la naissance de toute science, mais ils ne sont plus acceptables aujourd'hui.

Le modèle n'a plus sa place dans l'évaluation du risque toxique chez l'homme.

Étant donné la biologie d'un être vivant dans l'environnement du produit toxique, la toxicologie scientifique dispose de concepts, méthodes et outils développés en biologie moderne pour prétendre à la même rigueur que cette dernière.

Le « modèle » n'a plus sa place en recherche biomédicale humaine. La réponse à pratiquement tout problème biologique et les mécanismes des grandes pathologies, et donc leurs solutions thérapeutiques, doivent être recherchés d'abord au niveau de nos cellules.

Il sera ensuite indispensable d'évaluer la réponse systémique, non chez un « modèle » susceptible de faire abandonner une voie thérapeutique qui serait efficace chez l'homme et réciproquement, mais chez le volontaire informé et consentant, au cours d'études cliniques entourées de toutes les précautions exigées par les directives légales, à l'aide entre autres des méthodes non invasives (imageries et analyses biochimiques fonctionnelles pas exemple).

Il faut inviter les (nombreux) chercheurs qui s'accrochent encore au modèle animal, par routine ou pour ne pas devoir admettre s'être trompé, à se remettre en cause.

Les EPST qui non seulement les emploient et leurs donnent les moyens pour leurs recherches stériles, et même les y encouragent, portent une large part de responsabilité. Leur image pourrait en être durablement ternie s'ils n'y mettaient pas rapidement bon ordre, et le contribuable serait en droit de demander des comptes pour les sommes astronomiques gaspillées annuellement dans l'expérimentation sur les modèles animaux dans les EPST (selon une estimation basse, le seul CNRS y consacrerait de l'ordre de 150 à 300 millions d'euros par an, chiffre déduit du coût « environné » des 1000 à 2000 chercheurs de cet organisme se consacrant aux études sur modèles animaux).

Cette lettre ouverte a pour objectif de lancer, dans la communauté scientifique, le débat sur la pertinence de l'étude de l'animal pris comme modèle biologique de l'homme. La publication dans le journal interne de votre Établissement en serait une amorce, la création d'un site Internet d'échange de points de vue en serait une bonne continuation.

Cette lettre est adressée directement à un certain nombre de chercheurs de l'Établissement. Ils peuvent prendre position sur les points évoqués ci-dessus soit en nous écrivant à notre adresse électronique contact@proanima.fr

Nous publierons après anonymisation les commentaires constructifs, basés sur des arguments objectifs et rationnels. Les arguments passionnels, bien entendu passionnels seront considérés hors sujet.

De même, ne seront pas pris en considération les arguments « passésistes » invoquant des découvertes faites grâce au recours aux modèles animaux. Il ne s'agit pas de les nier, mais issues de démarches empiriques, elles ont été acquises au prix d'innombrables échecs et d'énormes gaspillages, qu'à l'avenir une vraie démarche scientifique pourra éviter.



contact@proanima.fr
www.proanima.fr