



Canadiens pour l'Avancement de la Recherche en Santé

**C. P. 49125
7275 Sherbrooke Est
Montreal QC H1N 1E9
Canada**

Critique scientifique de la recherche et des tests sur les primates

Pourquoi le projet du Centre de recherche sur les primates (Centre national de biologie expérimentale, CNBE) est scientifiquement inapproprié et coûteux.

Les Canadiens pour l'avancement de recherche en santé (CAHR) ont été informés de la création, dans le secteur de Laval (Québec), d'un nouveau centre de recherche sur des animaux conçu pour héberger de 150 à 200 primates. Ces primates doivent être utilisés pour l'évaluation de vaccins prétendument appropriés à la prévention de la malaria, de l'hépatite, du SIDA et pour étudier les conditions cardiovasculaires. En tant qu'organisation dédiée à la promotion d'une recherche médicale moderne via des études sur les systèmes humains et autres alternatives à l'expérimentation sur les animaux, CAHR déplore l'utilisation de 22.5 millions de dollars, sans compter les dépenses d'opération, qu'exigera cette nouvelle institution. Nous regrettons qu'une telle somme d'argent ne soit pas employée pour favoriser la recherche de technologies qui ne recourent pas à l'utilisation de primates. Nous sommes également soucieux du fait que le confinement et la manipulation des macaques et des ouistitis, animaux hautement sensibles et sociables, impliqueront des niveaux de douleur et de stress, malgré des revendications contraires avancées par l'INRS. Mais, par dessus tout, nous sommes persuadés que ce projet coûteux repose sur une base peu scientifique et peu fiable, qui pourrait retarder de réelles découvertes scientifiques et conduiraient finalement à des souffrances et des morts humaines.

Le projet du Centre national de biologie expérimentale (CNBE) s'appuie en effet sur la supposition que les animaux peuvent servir de modèles pour les maladies humaines. Toutefois, une espèce animale ne peut pas être un modèle pour une autre espèce. Le docteur Reiss, directeur honoraire de recherche au C. N. R. S. (Centre national de recherche scientifique, France) et de l'Institut Jacques Monod, souligne ce point quand il écrit : *«Toute espèce individuelle est définie par son isolement reproducteur, qui implique que ses chromosomes (génome) ne peuvent ni correspondre, ni compléter ou se recombiner avec ceux d'aucune autre espèce.»* Le docteur Claude Reiss soutient que le contrôle et la régulation de l'expression des gènes sont strictement spécifiques à chaque espèce. Puisque les gènes déterminent toutes les activités biologiques, il s'ensuit que les événements moléculaires propres à une espèce et la réponse aux pathologies ou aux stimuli externes (des toxines ou des médicaments) sont, de la même façon, spécifiques à cette espèce. Il faut en conclure qu'une espèce ne peut pas fonctionner comme modèle biologique pour une autre espèce. Les singes et les êtres humains sont des exemples d'espèces animales montrant des différences et des ressemblances résultant de l'évolution. Des différences importantes dans la cellule et aux niveaux moléculaires existent et c'est précisément ces différences en termes de physiologie, d'anatomie, de biochimie, de génétique et de pharmacocinétique (ADME) qui rendent les extrapolations de données animales aux êtres humains un jeu de hasard.

Le prétendu « modèle animal » soutient une méthodologie échue, périmée et dépassée, actuellement en voie de remplacement par d'autres approches comme l'étude de la génétique humaine ainsi que par des techniques *in vitro* utilisant des tissus humains. Mentionnons les raffinements des techniques d'imagerie, la modélisation moléculaire, en combinaison avec d'autres méthodes à la fine pointe, toutes faisant de l'utilisation d'une espèce animale un modèle non seulement inapproprié mais une source de gaspillage de ressources et d'erreurs graves. L'étude du génome humain (par ex. Human Genome Project) et des études similaires montrent que l'on ne peut extrapoler des découvertes d'une espèce à une autre. La validité des modèles animaux, et notamment celle des modèles de singe dans l'étude des maladies humaines, a été réfutée récemment par des chercheurs, particulièrement dans le domaine des désordres neurologiques. (1) Nous explorons ici certaines évidences substantielles provenant de la littérature scientifique et démontrant que le recours au modèle animal, même avec des animaux génétiquement très proches de l'homme, comme les singes, est non scientifique et s'avère maintes fois inapproprié.

1. Nous aimerions d'abord rappeler à l'INRS cette thérapie de remplacement hormonal prescrite à des millions de femmes suite à des recherches effectuées sur des singes. Cette thérapie s'est récemment avérée augmenter le risque de maladies cardiovasculaires et de cancer du sein et fut alors abandonnée. (2)
2. Récemment, le TGN1412 a causé chez six volontaires sains des déficiences multiples dans plusieurs organes. Ce TGN1412 avait été démontré tout à fait sûr chez le singe. Les essais cliniques avaient été approuvés par l'organisme de réglementation (MHRA) en s'appuyant sur des expériences dans lesquelles furent utilisés des macaques à qui furent administrées des doses de TGN1412, 500 fois supérieures à celles devant être utilisées chez l'être humain.
3. Auparavant, un vaccin pour la maladie d'Alzheimer, développé par Shenk et al. a été retiré en 2001, après avoir causé chez les patients de sérieuses inflammations du cerveau, et ceci, après avoir été prouvé sûr et efficace lors de tests effectués sur les singes.
4. L'échec de la recherche sur des primates s'applique également au développement de vaccins : « ... la prévention [de la polio] a longtemps été retardée en raison de la conception erronée de la nature de la maladie chez l'homme, en se basant sur des modèles expérimentaux de la maladie chez les singes ». Dr. Albert Sabin, inventeur du vaccin de la polio.
5. Deux décennies de travail et des quantités substantielles de ressources ont été utilisées pour la recherche sur le SIDA, en partie effectuée sur des primates avec pour résultat des vaccins inutiles. Aidsvaxan, un vaccin important que l'on estimait une réussite chez les chimpanzés, a été déclaré un échec en 2003 parce qu'il ne pouvait protéger aucun des 8.000 volontaires à haut risque qui en avaient bénéficié, cela malgré une efficacité prouvée chez les chimpanzés (Wilson, 2003).
6. Des vaccins ont échoué lors d'essais sur des volontaires après avoir obtenu leur licence d'approbation chez les primates. (3) Aucun des 30 vaccins en date, essentiellement testés



chez des primates, ne s'est avéré sûr et efficace dans plus de 70 essais cliniques. Le fait est que certains des candidats antiviraux testés en utilisant des méthodes *in vitro* furent directement appliqués aux humains avec peu de données *in vivo* provenant des expériences antérieures sur des animaux. L'INRS considère que les tests sur les animaux devraient précéder la recherche clinique, alors que les faits prouvent que la recherche clinique peut procéder indépendamment des données animales.

7. La recherche sur les primates a maintes fois échoué à prédire les dangereux effets secondaires de certains médicaments, tels que l'Opren (4) et le Vioxx, ce dernier est probablement le plus grand désastre de l'industrie pharmaceutique de tous les temps. Les tests sur les animaux n'ont jamais démontré les risques cardiovasculaires observés chez l'homme à cause du Vioxx.
8. Le docteur JL Schardein, auteur de « *Chemically Induced Birth Defects* » affirme que « *Sur les 15 tératogènes humains putatifs énumérés et testés chez les primates, seulement huit étaient également tératogéniques chez une ou plusieurs des diverses espèces...* » L'aspirine induit des anomalies à la naissance chez le singe mais pas chez l'homme. (5)
9. Bailey et al. démontrèrent que les résultats obtenus à partir de recherches et d'essais sur des primates se corrèlent avec ceux concernant des tératogènes humains et connus mais seulement dans 50% des cas. Ceci est beaucoup moins en comparaison avec des espèces telles que le rat, le hamster et le furet. (6)
10. L'utilisation actuelle des primates comme modèles pour l'homme, plutôt que d'être continuée sans contrôle, devrait être interrompue et évaluée scientifiquement sans tarder, considérant que cette pratique aboutit à la mort ou à la souffrance d'êtres humains. Les avantages de la recherche animale sont souvent exagérés et ses limites sont mises en évidence grâce aux rares méta analyses qui existent dans la littérature, comme le souligne Dr. Ian Roberts et son équipe de la London School of Hygiene. Dans une publication récente, ces derniers ont fait l'analyse de six interventions médicales testées à la fois chez l'homme et l'animal ; ils ont conclu que les résultats ne correspondent pas dans la moitié des cas. (BMJ 2007 Jan 27;334(7586):197) Par exemple, l'analyse rapportait que les corticostéroïdes n'avaient pas diminué les dommages causés lors de traumatismes crâniens dans des tests cliniques, alors qu'on observait un effet bénéfique chez l'animal. Les antifibrinolytiques réduisaient les saignements chez l'homme mais les résultats chez les animaux s'avérèrent peu concluants. Le Trilazad, utilisé lors des attaques cérébrovasculaires, s'avérait dangereux pendant les tests cliniques, mais prometteurs chez le modèle animal; ceci montre clairement les limites des modèles animaux et de l'extrapolation des données entre espèces animales différentes.
11. La US Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA) a rapporté qu'après des années d'essais précliniques, un nouveau médicament entrant dans l'essai clinique de phase I n'avait que 8% de chance d'atteindre une mise en marché. (7) Le taux d'échec de 92% résulte des incertitudes quant à la sécurité et au manque d'efficacité chez l'homme, en dépit des essais sur les primates de même que sur d'autres animaux. Indéniablement, la FDA se réfère spécifiquement aux limites de la toxicologie animale et des modèles animaux utilisés dans l'évaluation de l'efficacité de médicaments. Par exemple,



l'Indinavir, un médicament inhibiteur de protéase, utilisé contre le VIH, a subi des essais d'ADME chez des modèles animaux, y compris chez des singes. Les résultats ont indiqué des différences significatives entre trois espèces animales. L'absorption du médicament était de 14% chez les singes, de 23% chez les rats et de 72% chez les chiens. Les valeurs équivalentes chez l'homme restaient inconnues jusqu'à ce que le médicament puisse être évalué chez des volontaires. Les études ont prouvé que le foie des singes produit un métabolite unique de l'Indinavir qui n'existe pas chez l'homme; le rapport a conclu que les singes n'étaient pas des modèles appropriés pour l'homme. (8) « *La plupart des tests sur les animaux que nous acceptons n'ont jamais été validés. Ils ont évolué au cours des 20 dernières années et la FDA est satisfaite ainsi* » rapporte Anita O' Connor, de l'Office of Science, FDA, USA en 1998.

12. **SIDA:** Pendant des années, d'innombrables primates ont été infectés avec des hybrides du VIS ou de VIS/VIH afin de créer un modèle de SIDA. Ces recherches n'ont rapporté aucune information significative pour la prophylaxie et le traitement du SIDA chez l'homme. En fait, le VIH est hautement mutable ce qui rend difficile les possibilités de vaccination. Bien que le SIV et le VIH possèdent des homologues remarquables de leur séquences ADN, les interactions « virus-hôte » sont spécifiques à chaque espèce, donc la translation des données animales à l'homme demeure incertaine. L'infection par le VIH de même que les thérapies antivirales peuvent être étudiées aux niveaux cellulaires et moléculaires dans des cellules humaines; finalement les vaccins doivent être évalués chez l'espèce cible pour lequel le vaccin est conçu. Les protéines d'enveloppe du VIS et du VIH, qui sont les cibles clés des anticorps neutralisants, sont considérablement divergentes. Les lymphocytes cytotoxiques (CTLs) spécifiques du VIH ne reconnaissent pas les cellules infectées par le VIS et inversement. Les analogues du VIS chez les modèles de singe pourraient ou ne pourraient pas être comparables aux vaccins optimisés et conçus pour l'homme. En outre, les isolats du VIS emploient le co-récepteur CCR5 pour l'entrée du virus dans les cellules. Dans 40 à 50% des cas d'infection par le VIH, CCR5 est prédominant tout au long de la phase asymptomatique de l'infection par le VIH. A la différence des macaques infectés par le VIS, on observe une variation de tropisme vers CXCR, lors de la progression vers le SIDA. (9)
13. La recherche clinique a permis d'isoler le VIH, de définir le cours normal de la maladie et d'identifier les facteurs de risque. (10) La recherche sur les cultures de cellules et de tissus en utilisant des leucocytes humains a permis d'identifier autant l'efficacité que la toxicité de médicaments contre le SIDA, y compris l'AZT, (11) le 3TC (12) et des inhibiteurs de protéase. (13) Ce sont des accomplissements qui découlent d'études basées sur des systèmes humains. Récemment Peter B. Jahrling, chercheur à l'USAMRIID a rapporté le développement de vaccins contre Ebola qui ont protégé des rongeurs mais qui ont échoué chez les primates. Un vaccin testé chez les singes saura-t-il protéger l'être humain? On peut uniquement conclure que les expériences chez les sujets humains confirmeront ou infirmeront les résultats obtenus chez les singes, avec des risques incalculables et imprévus pour les volontaires impliqués. Le docteur Mark Feinberg, spécialiste du SIDA, a déclaré ceci : « *Qu'est-ce que vous rapporte de tester quelque chose [un vaccin] sur un singe? Vous trouvez, après cinq ou six ans que cela fonctionne chez le singe, et vous le testez alors chez l'homme pour réaliser que les humains se comportent complètement différemment des singes, ainsi vous avez gaspillé et perdu cinq*



ans. » Nous invitons les décideurs de l'INRS à considérer que l'investissement substantiel dans la recherche animale qui est proposée, est peu susceptible de contribuer à l'avancement de la recherche en santé et finalement à l'amélioration de la santé humaine.

14. **Syndrome respiratoire aigu (SRAS):** Après la découverte du SRAS et le tollé médiatique qui s'ensuivit, l'infection expérimentale de quelques singes par un nouveau virus, qui ensuite développèrent une maladie pulmonaire semblable au SRAS, fut claironnée comme un exploit important de la science. En comparaison, les observations pathologiques et épidémiologiques chez l'homme, d'intérêt scientifique, sont passées inaperçues. De telles observations ne peuvent pas satisfaire aux postulats du 19^{ième} siècle de Koch requis pour "prouver" la cause d'une maladie infectieuse; postulats qui ne furent pas vérifiés pour certaines autres maladies infectieuses (par exemple la tuberculose, la lèpre, le VIH, les oreillons, la rougeole). Cependant, indépendamment des tests sur le singe, le virus du SRAS fut d'abord présenté comme la cause d'un nouveau syndrome respiratoire aigu et dangereux, un virus jamais rencontré auparavant chez l'homme. Les études du SRAS sur les animaux peuvent informer la médecine humaine ou pas; finalement seule l'immunisation réelle chez l'homme confirmera ou infirmera les succès précliniques chez les animaux. En particulier, les anticorps qui augmentent les infections de manières imprévisibles ou les réponses immunitaires ou inflammatoires très nocives demeurent des problèmes majeurs qu'aucun nombre d'études sur les animaux ne pourra prévenir. Fait intéressant, depuis 2003, la collaboration internationale des chercheurs a permis de décoder la séquence génétique du coronavirus lié au SRAS, offrant, dans une période de deux ans seulement, plusieurs orientations de recherche pour développer des tests de diagnostic, des thérapies et des vaccins actuellement en cours d'évaluation. Dans le cas du SRAS, la biologie moléculaire et la bioinformatique ont été essentielles selon Anthony S. Fauci, M.D., directeur du NIAID. Si la vaccination expérimentale continue chez les animaux, en dépit d'une validité douteuse, l'emphase médiatique mise sur le SRAS aura permis de développer un sentiment d'urgence qui a bénéficié à la recherche et au développement de vaccins, de manière positive. À savoir, qu'en utilisant les meilleurs outils, il était possible de considérablement diminuer le temps nécessaire pour produire un vaccin, encore incertain, et de réduire par conséquent le nombre d'essais sur les animaux. Malheureusement, les efforts pour trouver un modèle animal plus approprié pour tester de nouvelles thérapies chez l'homme sont loin d'être basés sur une démarche scientifique. En effet, les autorités sanitaires, pourtant conscientes du problème, appliquent souvent une « règle animale » arbitraire et peu claire pour autoriser la mise en marché des vaccins.
15. **Malaria:** Mefloquine, un médicament anti-malaria, fut responsable d'effets secondaires sérieux chez des patients, incluant la psychose et des sautes d'humeur. La toxicité significative de beaucoup de ces agents est difficile à évaluer chez le singe et des effets secondaires psychiatriques sont communs; les tests sur les animaux sont incapables de les prédire avec exactitude. Il reste à prouver que des états émotionnels chez les primates non humains sont révélateurs de la condition humaine, alors que les personnes peuvent décrire leurs sentiments et leurs expériences mentales avec précision. Considérant la toxicité des médicaments et leur manque d'efficacité, des stratégies de vaccination offriraient une meilleure alternative aux médicaments. Cependant, aucun des modèles animaux de malaria ne peut présenter les nombreuses variations antigéniques du

Plasmodium falciparum, le parasite responsable de la malaria chez les patients. En outre, les stratégies d'immunisation peuvent apparaître plus faciles à réaliser chez des modèles animaux que chez les humains (par ex. les schistosomes). Malgré des études expérimentales ayant montré la possibilité de produire des vaccins chez les chiens et les bovins, chez l'homme, le polymorphisme des parasites rend les stratégies de vaccination particulièrement problématiques.

15. **Hépatites** : Le fait que le réservoir du VHB soit restreint à l'homme et que les systèmes de cultures du virus ne permettent pas facilement la multiplication de celui-ci *in vitro*, explique les difficultés de trouver des stratégies de vaccination. Le VHB infecte le foie et dans une mesure moindre, le rein et le pancréas de l'homme et des chimpanzés. La maladie est déterminée par la réponse immunitaire du patient à l'infection bien que le modèle animal (i.e, chimpanzé) soit essentiellement asymptomatique après l'infection. A l'inverse des humains, les chimpanzés continuent de produire le virus aussi longtemps qu'il se trouve dans leur corps. Le foie, qui est l'organe principalement affecté, n'est pas touché chez le chimpanzé. Les enzymes du foie, qui sont mesurées pour évaluer la progression de la maladie, répondent différemment chez les humains et les chimpanzés rendant impossible les extrapolations entre espèces. On sait que le premier vaccin pour l'hépatite B fut obtenu à partir d'échantillons de sang de patients infectés et il est maintenant produit grâce aux cultures bactériennes. Les vaccins contre des pathogènes tels que le pertussis acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type B et *Streptococcus pneumoniae* furent un succès en l'absence de données utiles provenant de l'étude des chimpanzés. En outre, la recherche clinique et les travaux supplémentaires *in vitro* ont montré que les oreillons étaient causés par un virus et ce type de recherche a permis d'obtenir un vaccin.
16. Les virus de l'hépatite B et C sont des pathogènes auxquels seuls les humains sont susceptibles. On peut traduire dans l'ouvrage intitulé 'The Handbook of Animal Models of Infection, (Rouse and Wilson, 1999): "*Jusqu'à ce jour précis, toutes les maladies infectieuses affectant les humains sont loin d'avoir un modèle animal approprié, et dans les cas où ces infections [expérimentales] sont faisables, les symptômes qu'on observe chez les animaux et l'évolution de la maladie sont souvent différents de ce que l'on voit chez les humains.*" Les expériences sur les primates non humains liées au développement de vaccins contre le VHC et à la compréhension des mécanismes des dommages hépatocellulaires ont été improductives, alors que le progrès dérive essentiellement de la recherche *in vitro* et des études cliniques (Rosen HR. and Marten P., 2000). On note une avancée remarquable dans le développement d'un système *in vitro* de culture du virus qui a été rapporté récemment (Sun et al., 2004; Zhong et al., 2005).
17. Les vaccins à ADN recombinant, comme les autres produits biologiques, requièrent que des contrôles de leur qualité, de leur potentiel et de leur efficacité soient effectués. Il existe des exemples d'après lesquels la production et les tests sécuritaires des vaccins s'orientent vers des méthodes *in vitro* et des techniques physicochimiques. Dans la mesure où certains vaccins se composent de pathogènes vivants (polio oral, fièvre jaune, rage) ou sont bien définis (influenza), ils peuvent être testés en utilisant des méthodes *in vitro*. Par exemple, les nouveaux tests de neurovirulence pour les vaccins du polio oral, du tétanos et de la diphtérie ont remplacé les tests traditionnels sur les animaux. Pour les



types 1 et 2 des vaccins polio, aucune production n'a échoué au test sur le singe. De plus il est démontré que ces tests de neurovirulence permettent de détecter de manière sûre les mutations de type 1 et 2 ; mais le test sur le singe ne permet pas de détecter des mutations délibérément induites. (14, 15) Une méthode alternative au test de virulence, MAPREC, permet de détecter et de quantifier des mutations qui pourraient redonner au virus sa virulence. Il est déplorable de constater qu'il aura fallu 13 ans pour le développer, principalement à cause de l'inertie de la part des gouvernements et de l'industrie. (16)

18. Bien que l'on puisse argumenter que les méthodes classiques (i.e, les tests sur les animaux) n'aient pas entraîné la mise en marché de vaccins réellement dangereux, il reste que leur efficacité est largement controversée et que des alternatives, comme les tests sérologiques et les modèles *in vitro*, furent proposées en Europe en remplacement de tests sur les animaux.(17) On sait que le manque d'information relatif aux réponses immunitaires humaines et au mode pathogénique des agents causant l'infection ralentit le développement de tests mécanistiques. Par conséquent, il faut davantage d'études sur des modèles humains. De plus, et notamment en ce qui concerne les vaccins à l'usage des humains, notre compréhension limitée de la pertinence des modèles de singe extrapolés à l'homme exige une évaluation critique de ces modèles et moins de confiance en ceux-ci. En outre, McKinlay et McKinlay ont analysé les effets de stratégies médicales pour combattre la grippe, la pneumonie, la diphtérie, la coqueluche et la poliomyélite ; ils estimèrent que seulement 3.5% du total du déclin de la mortalité était dû à la vaccination contre ces maladies depuis 1900, remettant en question l'idée que le déclin dramatique des maladies infectieuses résulterait de la vaccination dans le monde. (18)

19. **Maladies cardiovasculaires** : Les compagnies pharmaceutiques et les hôpitaux ont des milliards de dollars en jeu dans des investissements et des revenus associés au traitement conventionnel du système cardiovasculaire. Cependant, les pathologies vasculaires comme l'arythmie, l'anévrisme, le diabète et de nombreux autres problèmes circulatoires peuvent être traités et évités avec des stratégies simples et bon marché, qui ne dérivent pas de la recherche animale. Il n'existe pas de modèle animal parfait qui reproduit les étapes de l'artériosclérose. (19) La quête de traitements pour l'anévrisme a conduit à une sélection de molécules qui semblent exercer des effets neuroprotecteurs chez des modèles animaux d'ischémie. Cependant, aucune de ces molécules ne fut prouvée cliniquement efficace. (20) Dans des expériences sur des gerbilles, des rats, des lapins, et des singes cèbus et rhésus, aucun des animaux ne répondait à un facteur présent dans le café bouilli et l'huile de café, qui élève le taux de cholestérol. Ce facteur apparaît avoir un effet propre à l'homme. (21) Milrinone, un médicament visant à aider aux défaillances cardiaques augmentait la mortalité des patients qui le prenaient alors que son innocuité fut prouvée chez les animaux. Les études cliniques de pimobendan, flosequinan et vesrinone indiquaient que ces médicaments étaient efficaces mais uniquement lorsqu'ils étaient administrés sur une courte période de temps. Baycol, un agent abaissant le taux de cholestérol fut retiré du marché par le manufacturier Bayer à cause de problèmes de toxicité, pourtant non démontrés chez le singe. Les observations sur l'homme sont essentielles pour retirer le plus tôt possible, ou réétiqueter, des produits dangereux. Le médicament Vioxx a connu le même sort. Le premier médicament pour contrer le cholestérol, un facteur de risque des maladies cardiovasculaires, fut tripanol. Ce médicament a été rappelé parce qu'il causait des cas de cataractes chez des sujets

humains, malgré des tests sur les animaux qui ne montrèrent aucun signe de cette condition. Les études épidémiologiques ont montré une baisse spectaculaire de l'incidence de beaucoup de cancers, de maladies neurologiques, cardiovasculaires, dégénératives et chroniques chez les Japonais, les Chinois, les Singhalais, les Indiens et parmi d'autres populations de pays en voie de développement. Ces observations renforcent l'idée que ces conditions, et les maladies cardiovasculaires n'étant pas des moindres en Occident, sont principalement causées par des facteurs environnementaux plutôt que provenant de facteurs génétiques. (22) Il est à remarquer que les Japonais ont la plus longue longévité au monde (85 ans pour les femmes et 78 ans pour les hommes, en 2002). Concernant les maladies cardiovasculaires, la prévention, une meilleure alimentation et de l'exercice sauveront plus de vies humaines que toute la recherche possible sur des modèles de singe.

20. Il y a des différences entre le système immunitaire des animaux de laboratoire et celui de l'espèce cible, l'homme. De plus, les propriétés antigéniques des lignées sauvages et de laboratoire diffèrent, tout comme les voies d'administration des vaccins et des agents infectieux qui peuvent différer des voies naturelles d'infection. L'addition de ces problèmes techniques montre clairement que la situation idéale (i.e, le test chez l'espèce cible) est compromise. Dès lors, la préférence de modèles de singe à d'autres modèles *in vitro* doit être prouvée au cas par cas, d'autant plus lorsque des données chez l'homme sont disponibles ou peuvent être obtenues et quand celles-ci soutiennent l'utilisation de méthodes *in vitro*. Malheureusement la validation des modèles de singe n'est pas faite, en partie à cause de la toute relative « bonne expérience » et réassurance fournies par les autorités et l'industrie grâce à l'utilisation de modèles animaux imparfaits. En outre, de nouvelles alternatives ont été validées de manière scientifique, mais trop souvent avec l'aide de ces modèles imparfaits qui servent d'étalons de mesure, dans un but de comparaison. Puisqu'on ne peut extrapoler d'une espèce animale à une autre, il est non scientifique d'utiliser une ou plusieurs espèces pour évaluer un nouveau test destiné à donner des résultats plus précis et plus fiables, et ainsi remplacer des modèles animaux peu crédibles. Des tests alternatifs qui seraient validés à la condition qu'ils donnent des résultats équivalents et comparables aux tests sur les animaux de laboratoire n'offriront pas davantage les degrés de précision et de fiabilité permettant de garantir la sécurité sanitaire des populations. Sous ce principe biaisé, un test réellement avantageux ne passerait pas l'épreuve de validation s'il advenait des résultats contradictoires aux standards animaux.

En encourageant le développement de ce centre de recherche sur des primates non humains à Laval (CNBE), les responsables de l'INRS, et leurs partenaires impliqués dans ce projet, omettent de considérer que la recherche sur les modèles de singe a déjà causé de graves erreurs ; le présent document en expose quelques-unes d'actualité récente. La confiance exagérée dans les modèles animaux est la cause de souffrance et de mortalité humaine, elle est également responsable du retard du progrès médical et elle contribue à détourner de précieuses ressources au détriment de méthodologies plus scientifiques. Les petites variations génétiques rendent compte de beaucoup des problèmes associés au principe d'extrapolation dont l'INRS fait la promotion. Bien que des similarités génétiques existent, la régulation des gènes est spécifique à l'espèce animale en question et la modulation des gènes change de manière importante leur fonction et la fonction des



protéines encodées par ces gènes. Les réactions moléculaires et les cascades de réactions complexes entraînent des effets sur des centaines de gènes. Par conséquent, un stimulus dont l'effet est connu chez une espèce animale étudiée, peut avoir des effets imprévisibles chez une autre espèce. Il est intéressant de constater que des différences du niveau de l'expression des gènes sont observées dans le cerveau et le foie, entre l'homme et le chimpanzé (Ruvulo, 2004). Du point de vue de l'évolution, les macaques et les ouistitis sont plus éloignés des humains et donc, on peut prévoir que les données obtenues de ces singes seront différentes des données cliniques. En particulier, les ouistitis sont une espèce de singe utilisée dans un souci pratique, économique et non pas scientifique.

La supervision et le respect des standards internationaux de soins aux animaux tels que garantis par l'INRS ne pourront pas améliorer une méthodologie qui souffre de nombreux échecs (modèle animal). L'INRS déclare que les singes sont représentatifs de la condition humaine ; cependant l'INRS ne démontre pas cette assertion. La participation de l'INRS à des découvertes antérieures (vaccins pour la tuberculose, la poliomyélite, la grippe, la rougeole) telle qu'invoquée par monsieur Pierre Lapointe, dans sa lettre à notre association, n'offre pas de preuves que les modèles animaux étaient essentiels à la découverte, à l'efficacité et à l'innocuité des vaccins cités, ni que les modèles animaux restent essentiels encore aujourd'hui. Le fait qu'un modèle animal soit utilisé dans un type de recherche n'est pas une preuve que ce modèle soit essentiel. En outre, la préférence d'un modèle animal par rapport à un autre est rarement justifiée sur des bases scientifiques. Si l'on fait une revue de 66 années de recherche à l'INRS, la littérature abonde d'études sur des modèles animaux qui ne se sont pas matérialisées en une connaissance utile, dans des implications pratiques et la justification de ces modèles animaux n'est pas claire.

Concernant les attitudes sociales, il est intéressant de remarquer que 88 membres du parlement européen sont en faveur d'un arrêt total des expériences sur les primates à travers l'Europe, une motion qui demande l'interdiction immédiate des expériences sur les grands singes et les autres primates provenant du milieu sauvage. De plus, cette motion prévoit une période de six années avant la fin de toutes les expériences sur les autres singes. Des hommes politiques tels que John Bowis, ancien ministre de la santé pour l'ancien gouvernement conservateur et Michel Rocard, ancien premier ministre de la France pour le parti socialiste, sont parmi les signataires. (23) En août 2004, une enquête dirigée par TNS Healthcare montre que 82% des 500 médecins généralistes interrogés à travers le Royaume-Uni, s'inquiètent que les données tirées des études animales puissent induire en erreur les études futures chez les sujets humains. Seulement 21% de ces docteurs ont davantage confiance en l'expérimentation et les tests sur l'animal qu'en une série de tests sur des modèles humains, et 83% encourage une évaluation indépendante et scientifique de l'importance clinique de la recherche animale.

Les attitudes et les opinions peuvent toutefois varier d'un pays à l'autre, mais, comme les méthodes et les standards de la recherche en santé sont principalement les mêmes dans le monde occidental, il serait étrange que la majorité des docteurs canadiens aient confiance dans les modèles animaux, lorsque autant de leurs collègues trans-Atlantiques les remettent en question, comme le montre les résultats de l'enquête. Est-ce que les gouvernements et l'industrie pharmaceutique sont plus persuasifs dans le nord de



Canadiens pour l'avancement de la recherche en santé – www.cah-research.com

l'Amérique pour rassurer le public et la profession médicale que les tests sur les animaux offrent un quelconque filet de sécurité ? En décembre 2006, le docteur Marius Maxwell, qui a étudié à Cambridge et Harvard et qui exerce maintenant aux Etats-Unis, écrivait : « *En privé, beaucoup de mes collègues à Oxford, de laboratoires scientifiques de classe mondiale et dans les sciences humaines, sont choqués par l'habileté d'un petit groupe de vivisecteur, sachant manipuler les médias, à prendre en otage le débat et ternir ainsi la réputation internationale de leur université.* » Le docteur Marius Maxwell n'est pourtant pas le militant type pour les droits des animaux, celui-là même que certains chercheurs canadiens semblent redouter; le docteur Maxwell est un scientifique de plus à élever sa voix contre cette confiance trop souvent non vérifiée et non justifiée envers les tests sur les animaux.

La stratégie de non communication venant de la part de certains chercheurs qui vise à défendre leur discipline, dans son ensemble, et indépendamment de sa valeur, tout en évitant les débats embarrassants et en faisant des pressions dans leurs rangs dans le but de supprimer les dissensions, est contre-productive pour au moins deux raisons : d'abord, cette attitude nuit au public dont la santé et le bien-être sont souvent représentés dans les médias comme dépendants de la recherche. De plus, cette stratégie diminue la crédibilité des scientifiques qui déclinent non seulement les communications avec le public, mais pour rendre le débat encore plus malaisé, refusent le dialogue avec d'autres scientifiques ayant des opinions contraires aux leurs. On pourrait penser que la crainte de pressions exercées à l'endroit des chercheurs faisant de l'expérimentation animale, qui est souvent invoquée dans ce milieu pour garder le silence, est sans fondement et représente une excuse bien médiocre pour ne pas s'engager dans un débat aussi majeur que l'importance clinique de la recherche animale. Alors que les tests sur les animaux sont remis en cause par une partie de la population, des scientifiques, des médecins et par des parlementaires, on est en droit de penser que la preuve de l'utilité des modèles animaux doit être faite par ceux-là même qui recherchent des subsides de recherche. (\$22.5 millions provenant de différentes sources nous paraît une somme assez substantielle) Il est particulièrement disgracieux de la part des chercheurs, et des agences qui les financent généreusement, d'exiger d'un public scientifiquement non éduqué de critiquer leur travail.

Etant donné : 1) le manque de preuves permettant de démontrer la productivité/validité des modèles animaux dans des champs variés de la médecine, notamment en neurologie, en toxicologie et en virologie, 2) l'émergence de nouvelles techniques n'ayant pas recours à ces modèles animaux et dont la supériorité peut être établie scientifiquement, et 3) que le financement de ce projet se fait au détriment d'autres méthodologies qui se trouvent sous financées (par ex. les alternatives et les recherches cliniques), les Canadiens pour la recherche en santé demandent que le projet du *Centre national de biologie expérimentale* de la région de Laval, annoncé via les médias, avant sa réalisation prévue pour l'été 2007, soit reconsidéré et transformé en un centre de recherche dédié aux alternatives à l'expérimentation animale. Un tel centre érigerait le Canada au devant de la scène des sciences de la santé et contribuerait largement au besoin de développer une économie du savoir. Ce centre de recherche satisferait à sa mission de recherche pour le bienfait de l'humanité.



Les Canadiens pour l'avancement de la recherche en santé est une association non religieuse, apolitique et sans but lucratif, composée de docteurs, de scientifiques et de membres du public ayant en commun le désir de faire avancer une science progressiste et humaine. Nous offrons aux dirigeants de l'INRS l'opportunité de répondre à nos appréhensions. Nous conseillons vivement à l'INRS d'interrompre le développement de ce centre d'expérimentation sur les primates.

Références:

1. Biogenic Amines, Vol. 19, No. 4-6, pp. 235–255 (2005)
2. H D Nelson et al, Journal of the American Medical Association (2002) 288: 872-881, Cancer (2003) 97: 1442
3. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Clinical Research on HIV Vaccines May 2005. www.niaid.nih.gov/factsheets/clinsch.htm.
4. CT Eason et al, Regulatory Toxicology and Pharmacology (1990) 11:288-307
5. Lancet (1962) 599-600
6. Bailey, J., Knight, A. and Balcombe, J. (2005). The future of teratology research is in vitro, Biogenic Amines 19, 97–145.
7. Food and Drug Administration (2004). Innovation and Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products.
8. Chiba M et al (2000). Comparative in vitro metabolism of indinavir in primates - a uniuqestereoselective hydroxylation in monkeys. Xenobiotica 30:117-129
9. Margaret I. Johnston of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases in Molecular Medicine Today 2000, 6:267-270.
10. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention, 3rd Edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
11. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BS A509U). Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1985; 82: 7096-7100.
12. Soudeyns H, Yao X-J, Gao Q, et al. Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and in vitro toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH189), a novel heterocyclic nucleoside analog. Antimicrobial Agents and Chemotherapeutics 1991; 35: 1386-1390.
13. Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, et al. Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. Science 1990: 248; 358-361.
14. Rezapkin GV et al (1998). Genetic stability of Sabin 1 strain of poliovirus: Implications for quality control of oral poliovirus vaccine. Virology 245:183-187.
15. Rezapkin GV et al (1999). Mutations in Sabin 2 strain of poliovirus and stability of attenuation phenotype. Virology 258:152-160
16. MAPREC is Mutant Analysis by Polymerase chain reaction and Restriction Enzyme Cleavage - a technique which identifies and quantifies mutations which may occur during manufacture.
17. Coenraad Hendriksen et al. Validation of alternatives methods for the potency testing of vaccines. ALTA 26, 747-761(1998)
18. McKinlay JB, McKinlay S: Health and Society. Millbank Memorial Fund, 1977.
19. Thomas M. A. Bocan Parke-Davis Pharmaceuticals Current Pharmaceutical Design, 1998;4:37-52
20. Dr McGivern & colleagues, writing in the British Journal of Pharmacology, vol 114, p 17381744, 1995.



Canadiens pour l'avancement de la recherche en santé – www.cah-research.com

21. R Urgert and Dr Katan, of the Dept. of Human Nutrition, Wageningen Agricultural University, The Netherlands, writing in the Journal of the Royal Society of Medicine, vol 89, p 618-623, 1996.
22. World Health Statistics Annual (1996); WORLD HEALTH ORGANIZATION
23. ADI Press Office, Millbank Tower, Millbank, London SW1P 4QP