

1^{er} décembre 2016

Laurence Tiennot-Herment
Présidente
AFM-Téléthon
Association Française contre les Myopathies
1, rue de l'Internationale
91002 Evry
France
ltiennot@afm.genethon.fr

Objet : financement par AFM-Téléthon d'expériences cruelles et inefficaces sur les chiens

Madame Tiennot-Herment,

Au nom de PETA (Pour une Éthique dans le Traitement des Animaux) et de ses plus de 5 millions de membres et de sympathisants dans le monde entier, je vous écris pour demander à AFM-Téléthon de cesser de financer des expériences cruelles et inefficaces sur les chiens pour la dystrophie musculaire et d'opter pour le financement d'études modernes, sans animaux et pertinentes pour les humains.

PETA a reçu une vidéo bouleversante tournée dans l'École nationale vétérinaire d'Alfort. Elle montre des chiens qui respirent, mangent et se déplacent péniblement. Du vomi recouvre la face d'un des chiens qui a des difficultés à manger et à ne pas régurgiter la nourriture. De la bave coule de la gueule des chiens dont les muscles des mâchoires sont affaiblis. Certains chiens sont nourris au moyen d'un tube qui débouche dans leur estomac. Les membres du personnel du laboratoire ont reconnu que certains chiens finissent par être complètement paralysés avant d'avoir atteint l'âge de 6 mois, et que la moitié d'entre eux meurent après une atroce agonie avant l'âge de 10 mois.

Un membre de l'équipe du laboratoire reconnaît que le fait de montrer la souffrance subie par ces chiens suffirait à faire perdre la sympathie et le soutien financier dont vous jouissez auprès du grand public. Pourtant aucune action d'un quelconque comité d'éthique n'a été entreprise pour mettre un terme à ces recherches. Le niveau de souffrance et de détresse infligé aux chiens de l'École nationale vétérinaire d'Alfort est telle que l'on se demande pourquoi ces expériences se poursuivent, alors même qu'elles n'ont que très peu contribué au développement d'un traitement clinique. Il est déplorable que des enfants humains souffrent de cette maladie douloureuse et débilante ; cependant ils ne bénéficient aucunement de la recherche sur les chiens. Tout ce temps et cette énergie seraient mieux employés à financer des méthodes de test sans animaux et pertinentes pour les humains.

Il est important de se rendre compte que la dystrophie musculaire (DM) chez le chien n'est pas analogue à celle qui touche l'humain. Par exemple, 20 à 30 % des chiots DM nouveau-nés meurent à cause d'un problème de diaphragme, chose que l'on ne constate pas chez les nouveau-nés humains.¹ Les patients humains ne présentent pas de retard de croissance comme c'est le cas des chiens ; les chiens ne perdent pas toujours la capacité de marcher alors que c'est le cas des humains.¹ Les anomalies neurocognitives observées chez les patients humains n'ont pas non plus été représentées de manière satisfaisante par les modèles canins. Error! Bookmark not defined.

Récemment, un état des lieux établi par des acteurs importants de la recherche sur la DM a indiqué que « [...] comme pour d'autres pathologies, les données issues des modèles [animaux] ne se transposent pas

¹Kornegay, JN et al. « Canine Models of Duchenne Muscular Dystrophy and Their Use in Therapeutic Strategies ». *Mamm Genome* 23.0 (2012): 85–108.

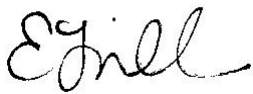
uniformément aux patients DMD. Cet échec dans la transposition survient probablement à cause des différences physiologiques entre les animaux et les humains et du manque de rigueur dans les études précliniques [...]. Les différences constatées dans les changements histologiques et dans la progression de la maladie sont sans aucun doute le reflet de l'hétérogénéité des mécanismes pathogénétiques entre espèces différentes. »²

Heureusement, des méthodes *in vitro* de pointe qui sont pertinentes pour l'humain sont utilisées pour améliorer et rationaliser le développement de traitements pour la DMD. Les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) issues du patient permettent aux scientifiques d'observer la maladie de la façon la plus pertinente qui soit : avec des cellules qui sont atteintes de DMD humaine. En utilisant des CSPi issues du patient, des chercheurs sont parvenus à explorer et à modéliser des phénotypes cellulaires DMD précoces. Récemment, la méthode d'édition génétique CRISPR/Cas9 a été employée pour restaurer la production de la protéine dystrophique dans des cellules humaines, ce qui ouvre potentiellement la voie à la correction de cette mutation génétique chez 60 % des patients atteint de DMD.^{3,4}

Les cellules satellites humaines sont utilisées pour leur capacité à produire de grandes quantités de progéniteurs musculaires qui pourraient être utilisées pour le développement de médicaments, de thérapies cellulaires ou de greffes fonctionnelles.^{5,6} Enfin, les technologies microfluidiques permettent aux chercheurs d'examiner les aspects mécaniques des muscles humains atteints de DMD.^{7,8} Les techniques de manipulation de tissus ont transformé la biomimétique et, lorsqu'elles sont combinées avec les technologies CSPi, elles ont un immense potentiel pour constituer des modèles prédictifs pour les humains atteints de DMD et permettre un criblage de médicaments avec un débit plus élevé que ceux qui sont actuellement permis par les modèles animaux.⁹ Les études épidémiologiques se concentrent sur le développement de biomarqueurs pour la DMD, ainsi que sur le calcul des coûts engendrés par la maladie, l'analyse de facteurs qui pourraient améliorer la qualité de vie des patients et l'évaluation de la fréquence de la comorbidité.

Nous appelons instamment AFM-Téléthon à cesser le financement de ces expériences sur les chiens contraires à l'éthique et inefficaces afin d'apporter son soutien à des méthodes d'études de la DMD moins controversées et plus adaptées au cas de l'humain. Nous espérons obtenir votre réponse sur ce problème urgent. Vous pouvez me joindre en m'écrivant à EmilyT@peta.org.

Je vous prie de recevoir mes salutations distinguées,



²Kornegay, JN et al. « Pharmacologic Management of Duchenne Muscular Dystrophy: Target Identification and Preclinical Trials ». *ILAR J* 55.1 (2014): 119–149.

³Shoji, Emi et al. « Early Pathogenesis of Duchenne Muscular Dystrophy Modelled in Patient-Derived Human Induced Pluripotent Stem Cells ». *Sci Rep* 5 (2015): 12831.

⁴Young, CS et al. « A Single CRISPR-Cas9 Deletion Strategy That Targets the Majority of DMD Patients Restores Dystrophin Function in hiPSC-Derived Muscle Cells ». *Cell Stem Cell* 18.4 (2016): 533–540.

⁵Charville, GW et al. « Ex Vivo Expansion and In Vivo Self-Renewal of Human Muscle Stem Cells ». *Stem Cell Rep* 5.4 (2015): 621–632.

⁶Chal, J et al. « Generation of Human Muscle Fibers and Satellite-Like Cells From Human Pluripotent Stem Cells *in Vitro* ». *Nat Protoc* 11 (2016): 1833–1850.

⁷Michielin, F et al. « Microfluidic-Assisted Cyclic Mechanical Stimulation Affects Cellular Membrane Integrity in a Human Muscular Dystrophy *in Vitro* Model ». *RSC Adv* 5 (2015): 98429–98439.

⁸Serena, E et al. « Skeletal Muscle Differentiation on a Chip Shows Human Donor Mesoangioblasts' Efficiency in Restoring Dystrophin in a Duchenne Muscular Dystrophy Model ». *Stem Cells Transl Med* 5.12 (2016): 1676-1683.

⁹Smith, AST et al. « Muscular Dystrophy in a Dish: Engineered Human Skeletal Muscle Mimetics for Disease Modeling and Drug Discovery ». *Drug Discov Today* 21.9 (2016): 1387–1398.

Emily Trunnell, PhD
Research Associate and IACUC Liaison
Laboratory Investigations Department
People for the Ethical Treatment of Animals