



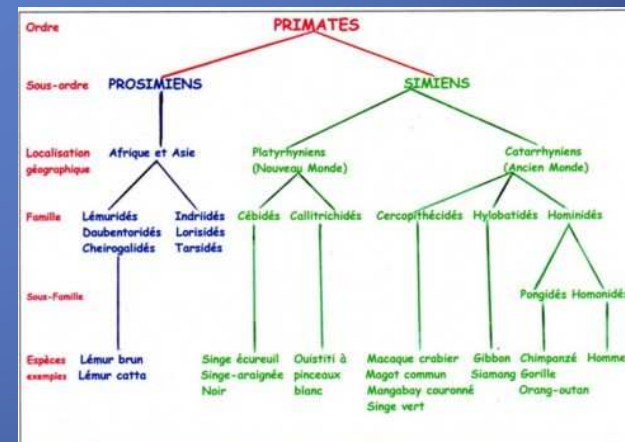
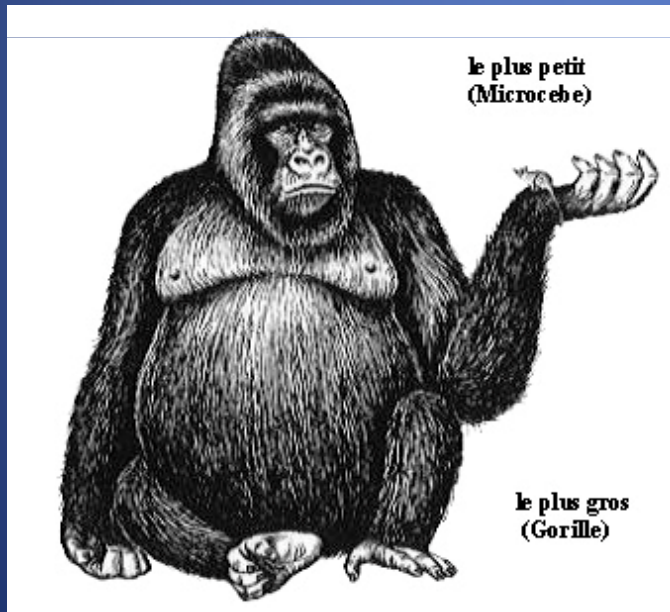
Les plates formes primates en France

Vers des centres d'excellence pour le développement des
méthodes alternatives

F. Lachapelle BEA de l'INSERM, adjoint au chef du CRC MIRCEN

Pourquoi des primates dans un réseau espèces modèles?

- Les primates constituent un groupe d'espèces (296 espèces recensées) extrêmement hétérogènes (De 60g à plus de 220 KGs)



8 espèces majeures



Marmoset



Saimiri



Macaque crabier



Macaque rhesus



Singe vert



Microcèbe



Babouin de guinée



cynocéphale

Les primates peuvent-ils compter au nombre des espèces modèles?

- **Une descendance nombreuse ?** *généralement 1 petit par mise bas, 1 mise bas maximum par an en laboratoire,*
- **Un développement rapide ?** *maturité sexuelle entre 3 et 7 ans pour les espèces de laboratoire*
- **Une taille réduite ?** *de 80g à 45 KGs pour les espèces de laboratoire*
- **Des exigences environnementales simples?** *environnement social, spatial et alimentaire particulièrement complexes*

Un génome partiellement connu et peu accessible aux modifications:

- **séquençage complet pour**
- microcebus murinus (microcèbe)
- Macaca mulata (rhesus)
www.genome.gov/11008262
- Pan troglodytes (chimpanzé)
- **En cours pour:**
- Macaca fascicularis
- Papio papio
- Papio anubis
- **Pb de la transgénése** (éthiques, techniques, cellules ES)

L'environnement social



- Espèces « sensibles »: une remise en cause permanente
Dimension anthropomorphe (Mythe de l'homme sauvage)
risque environnemental « mauvais exemple »
- Espèces « exigeantes »
Grandes dimensions
exigences sociales et environnementales complexes
- Exigences éthiques fortes:



Obligation de moyens
Obligations d'environnement
Obligations de procédures
« Obligation » de résultats

Les exigences fonctionnelles

- Espèces potentiellement dangereuses (comportements agressifs)
- Risque zoonotique
- Durée de vie longue
- Dimensions importantes (cout des installations, lourdeur des évaluations post mortem par ex.)
- Expérimentation couteuse

- **Proximité génétique**

- **Neurobiologie***, (ex: analyse cognitive, maladies neurodégénératives, SEP, vision, processus intégratifs mouvements et leurs altérations
- **biologie cellulaire**, (cellules souches, thérapie cellulaire et génique),
- **immunologie** (tolérance, xénotransplantations, maladies auto-immunes) immunothérapie et leur tox.
- **Infectiologie** virologie (lentivirus hépatites), parasitologie (malaria) tuberculose,
- **Toxicologie**,

- **Similarités anatomiques, morphologiques, fonctionnelles**

Imagerie, modèles chirurgicaux, évaluation fonctionnelle; organisation des fonctions (vision, bipédie) altération/reconstruction, rétablissement des fonctions

Un avantage paradoxal l'hétérogénéité inter-individuelle

Hétérogénéité génétique

(génétique de l'auto-immunité, tolérance immunitaire, génétique de la résistance et de la susceptibilité)

Hétérogénéité des statuts microbiologiques

Modélisation de la toxicité, de la réponse immune, de la sensibilité/résistance aux co-infections/infestations

Un éventail de modèles:

- Microcebus murinus (Microcèbe) chronobiologie, vieillissement cérébral, (+Alzheimer, maladies à prions)
- Callithrix jacchus (marmoset) Immunologie, toxicologie)
- Saimiri sciurus: cycle complet de plasmodium falciparum (paludisme)
- Cercopithecus aethiops (singe vert): virologie, parkinson
- Macaca mulata: neurobiologie, immunologie (« facteur rhésus »), maladies métaboliques et autoimmunes (diabète, SEP)
- Macaca fascicularis: neurobiologie sensibilité au SIV/HIV, reproduction,
- Papio: neurobiologie, immunologie: génétique du rejet rapide (xenogreffes)
- Pan troglodytes: hépatite C (*in vitro*)

Pathologies concernées

	Cardio-vasculaire	Neuro	Cancero	Maladies infectieuses et autres Vieillessement
prosimiens	16,8%	14,6%	9,51%	49,8%
cebidés	0,96%	42,31%	0,96%	54,81%
cercopithécidés	17,55%	27,22%	0%	52,07%

***Evolution du nombre de citations
« primate models »
De 2001 à 2010***

- 2002= 135.000
- 2010= 577;476

Quelle évolution dans la recherche sur les primates

- Nombreux petits centres
- Moyens limités
- Conditions d'hébergements médiocres voire pire
- Outils souvent peu performants
- Etudes en chronique ou très invasives
- Regroupement en grands centres (Strasbourg, le Rousset, Mircen, Prions)
- Développement de nouvelles méthodologies (imagerie in vivo) Primage, Neurospin, CERCO,
- Regroupement des méthodologies et des compétences autour de centres pluridisciplinaires

Exploration fonctionnelle primates (CNRS):

- **site Marseille** : hébergement de primates, Exploration fonctionnelle en neuro sciences (imagerie optique, neurophysiologie multiunitaire chez le singe vigile , interface cerveau machine), recherche biomédicale (essais précliniques chez le primate), formations en expérimentation animale (niveaux I et II , chirurgie) en primatologie, DU de chirurgie ophtalmologique expérimentale .
- **site de Rousset**: élevage, hébergement et mise à disposition de primates (600 animaux, papio, mulata, saimiri) , fourniture et vente de produits biologiques . recherche en psychologie comparée , ethologie cognitive , origines du langage , de la bipédie. Recherche en énergétique et reproduction . Recherche bio médicale avec essais précliniques

Moyens et équipements

- **Marseille** : bloc opératoire équipé avec anesthésie radiologie, stérilisation instrumentation stabulation de macaques , babouins saimiris infrastructures d'expérimentation (cages , volières d'expérimentation) modules expérimentaux (imagerie optique, enregistrements électrophysiologiques sur primates).
- **Rousset** : un bloc opératoire avec même niveau d'équipement hébergement et unités de reproduction (macaques babouins et saimiris) laboratoire de biologie moléculaire (génétique et diagnostic) infrastructures d'expérimentation (cages et volières) modules expérimentaux en libre accès pour les animaux (études de comportement et de cognition).laboratoire de confinement (niveau II)

MIRCEN CEA/INSERM

- Centre fonctionnant en plate forme pour le développement des études pré cliniques en
- Neurosciences
- Infectiologie
- Cardio vasculaire, maladies hépatiques,
- Anomalies de la reproduction et du développement
- Projets sur appel a candidature
- Évaluation scientifique amont
- Evaluation éthique amont

Missions

- Création et mise à disposition de modèles animaux pertinents de pathologies humaines chez le primate infra-humain (macaque). Plateformes d'imagerie IRM/TEP, salles de chirurgies neuro et viscérale, et animaleries fonctionnant en niveau de confinement 2 et 3. service d'anatomo-pathologie

Moyens et équipements

- **400 primates**, Hébergement en environnement confiné (A1,A2,A3)
- **Création des modèles**: 4 salle de chirurgie, Neuronavigateur chirurgical, service de vectorologie, production d'embryons datés,)
- **Evaluation non invasive**: (Imagerie In Vivo IRM 7T, 3 TEP, comportement, électrophysiologie, télémétrie
- **Evaluation post mortem**: services d(IHC ,d'anatomopathologie)

Les tendances lourdes:

- Le chercheur est accueilli par le centre (et pas le contraire)
- Il est assisté dans ses compétences
- Il y a une forte sélection amont avec une pondération éthique
- Une mise en réseau des moyens/ compétences
-
- Le centre fonctionne en centre de ressource