HAL
open science

Modèles primates et innovations thérapeutiques contre les maladies du système nerveux central

Marc Dhenain

To cite this version:

Marc Dhenain. Modèles primates et innovations thérapeutiques contre les maladies du système nerveux central. 2020, pp.34-37. hal-03053181

HAL Id: hal-03053181

https://hal.science/hal-03053181v1

Submitted on 10 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modèles primates et innovations thérapeutiques contre les maladies du système nerveux central

©DR

Marc Dhenain

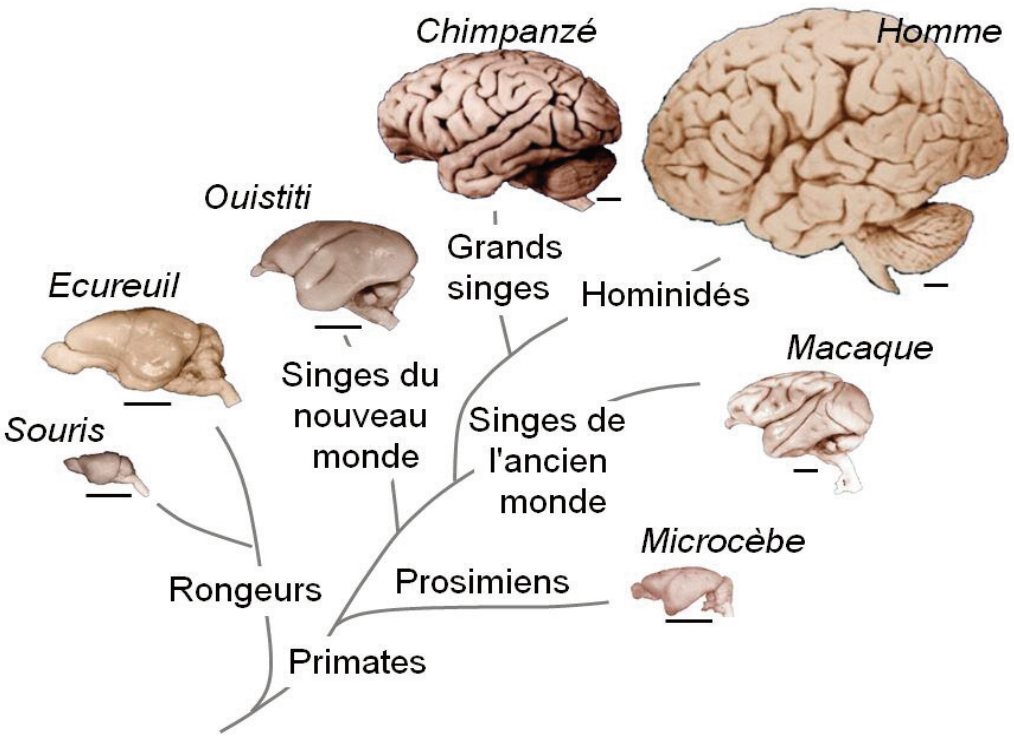
Directeur de recherche au CNRS, responsable de l'équipe Imagerie multimodale et intégrative des maladies neurodégénératives et thérapies (UMR9199-MIRCen, Fontenay-aux-Roses), membre de l'Académie vétérinaire de France et membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

L'Organisation mondiale de la santé estime que 12% de la mortalité mondiale est liée aux maladies neurologiques. Celles-ci entraînent un handicap souvent long, éprouvant à la fois pour le patient et pour son entourage. La recherche de nouveaux traitements passe par la découverte des mécanismes biologiques à l'origine de ces maladies et par la validation de leur efficacité par des essais cliniques menés chez l'Homme. Les études qui précèdent ces essais reposent sur des modèles cellulaires, puis sur des modèles animaux, parfois des primates non humains. Les chercheurs sont aujourd'hui confrontés à un dilemme : la nécessité de nouveaux traitements contre les maladies neurologiques, et une pression toujours plus forte du public pour réduire l'utilisation d'animaux de laboratoire, et en particulier des primates.

Combien de primates et pourquoi les primates?

D'après un rapport de la commission européenne, 80% des animaux utilisés en Europe à des fins scientifiques sont des rongeurs et des lapins. Les primates représentent 0,05% de ces animaux, ce qui, en France, correspond à 3508 spécimens en 2016. Aux États-Unis, 76000 primates, dont quasiment la moitié de macaques, ont été utilisés en 2018. Il s'agit du plus grand nombre d'animaux jamais utilisés en un an[1]. Rappelons que les travaux impliquant des gorilles, bonobos, chimpanzés et orang-outangs sont interdits en Europe.

Les résultats obtenus chez les primates ont une meilleure valeur prédictive des résultats à venir chez l'Homme que ceux issus de tests chez les rongeurs. Deux raisons théoriques à cela sont souvent invoquées. Tout d'abord, les primates non humains sont phylogénétiquement proches de l'Homme : si la souris ne partage que 74% de son génome avec celui de l'Homme, la convergence atteint respectivement 93%, 89% et 86% pour les macaques, les ouistitis et les microcèbes murins (plus petits primates du monde). Cette proximité se traduit, au plan anatomique, par une organisation analogue du cerveau et au plan fonctionnel, par une similitude des systèmes de régulation de l'organisme (systèmes nerveux, endocrine et immunitaire). Par ailleurs, la taille et le poids de certains primates comme les macaques se rapprochent de ceux de l'Homme. De ce fait, les évaluations de l'efficacité ou de la toxicité de médicaments lors d'essais chez les primates non humains permettent de prédire les posologies des thérapies à utiliser chez l'Homme.



©M. Dhenain

Evolution de l'organisation externe du cerveau chez les rongeurs et les primates.
Le cerveau est organisé en plusieurs régions fonctionnelles. Chez les rongeurs, les régions somatosensorielles sont plus développées que chez l'Homme. Les animaux plus proches de l'Homme ont un cerveau qui semble plus proche.

Quelques découvertes majeures issues des travaux chez les primates

Comprendre le fonctionnement du cerveau

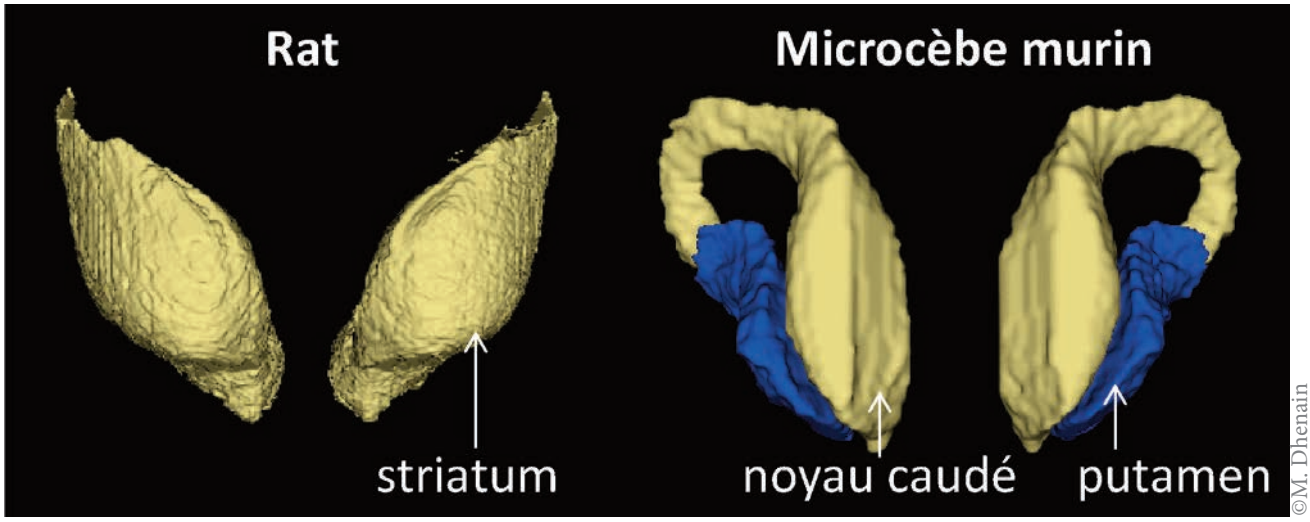
Pour découvrir des traitements contre les maladies du système nerveux, il faut comprendre son fonctionnement. Historiquement, des études cliniques chez l'Homme ont permis d'aborder les bases de la physiologie cérébrale. Par exemple, le rôle majeur dans la mémoire de l'hippocampe a pu être décrit en étudiant un patient, Henry Molaison, qui avait perdu sa capacité à mémoriser après une ablation chirurgicale de cette structure cérébrale. Mais pour les analyses beaucoup plus fines des circuits qui gèrent les grandes fonctions du cerveau (mémoire, prise de décision, gestion de l'information sensitive (système visuel par exemple)), les travaux chez les primates permettent d'enregistrer directement l'activité des cellules du cerveau (les neurones), de la moduler artificiellement et de déterminer son impact sur des paramètres fonctionnels (un comportement par exemple)[2]. Ces recherches, en général invasives, ne peuvent pas être menées chez l'Homme.

Interface cerveau-machine - reconnecter les malades

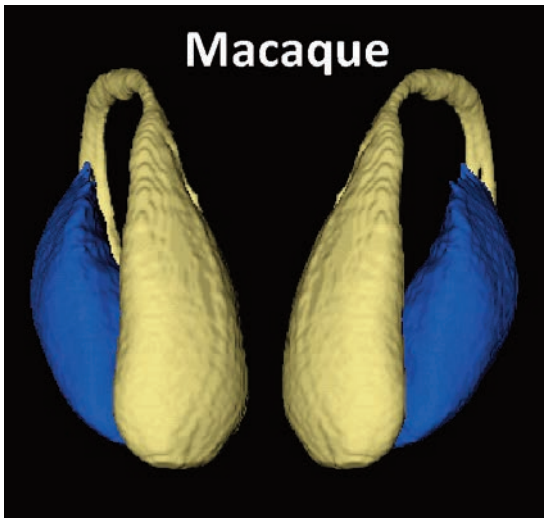
Les découvertes concernant le fonctionnement du système nerveux central vont avoir de multiples applications dans les années à venir. En décodant les signaux émis par le cerveau, il sera notamment possible de créer des liens directs entre le cerveau et un ordinateur afin de contrôler par la pensée une prothèse. Ce type de dispositif permettra à des personnes souffrant de handicaps majeurs de retrouver une certaine autonomie. Le développement de systèmes d'acquisition et de traitement des signaux cérébraux passe par des évaluations chez les primates et les résultats obtenus ont permis de développer les premières applications permettant à un humain tétraplégique de contrôler par la pensée un bras artificiel[3].

Premiers succès pour le traitement des maladies neurodégénératives

Dans les pays à haut niveau de vie comme la France, les atteintes neurodégénératives font partie des maladies neurologiques pourvoyeuses de la plus haute charge en handicap. Parmi ces pathologies, la sclérose en plaques



©M. Dhenain



Évolution de l'organisation interne du cerveau chez les rongeurs et les primates.
Le striatum du rat est séparé en deux structures : le noyau caudé, et une autre, appelée putamen chez le microcèbe et le macaque. L'Homme possède également ces deux structures.

a été la première à bénéficier de travaux menés chez les primates. Première cause de handicap acquis du jeune adulte, elle est caractérisée par un processus inflammatoire chronique entraînant une perte de myéline, une substance qui sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses. Un modèle de cette maladie est réalisé en immunisant des singes par une protéine appelée MOG, qui induit une démyélinisation. Aujourd'hui, c'est l'immunisation du ouistiti qui mime le mieux la maladie humaine. Les résultats des traitements testés chez ce modèle sont fortement prédictifs de ceux que l'on peut obtenir chez l'Homme. Ils ont beaucoup contribué à la mise sur le marché de plusieurs molécules capables de réduire jusqu'à 80% les signes de la maladie, les épisodes de rechutes et la progression du handicap dans certaines formes de la maladie[4].

La maladie de Parkinson a également bénéficié de travaux chez les primates. Cette maladie entraîne des signes moteurs tels que des tremblements aux repos ou une lenteur dans les mouvements. Elle est liée à la destruction de neurones synthétisant la dopamine, qui sont impliqués dans le contrôle des mouvements. Dans les années 1980, des individus qui avaient reçu accidentellement une neurotoxine, le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) ont montré les symptômes de la maladie de Parkinson. Inoculé à des animaux, le MPTP a été utilisé pour modéliser la maladie. Or, les rongeurs, même en ayant reçu des doses très élevées, ne reproduisent quasiment pas la maladie. En revanche, les singes en développent les symptômes. Ces modèles ont permis de tester de nouveaux traitements et ont rendu possible le premier essai clinique, mené en France, d'une thérapie génique permettant de rendre au cerveau sa capacité à produire la dopamine[5].

Importance d'une approche éthique

Toutes les recherches impliquant des animaux sont menées dans le cadre de règlements stricts définis par les décrets et arrêtés relatifs à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques[6]. Ces règlements visent à remplacer l'utilisation des animaux par des méthodes alternatives lorsqu'elles existent, à réduire l'utilisation d'animaux et à améliorer au maximum les procédures expérimentales, notamment en réduisant toute douleur ou angoisse infligée aux animaux. Ils stipulent que l'utilisation de primates est autorisée uniquement quand la finalité de la procédure expérimentale ne peut pas être atteinte avec d'autres espèces. Plus concrètement, chaque procédure est soumise à une autorisation de projet délivrée par le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation en se basant sur l'expertise de comités d'éthique.

L'éthique dépasse les aspects réglementaires et de nombreux éléments doivent être pris en compte lors des réflexions qui entourent le travail mené chez les primates. Il convient, en particulier, d'établir des stratégies expérimentales pour obtenir le maximum de données à chaque expérience et pour garantir leur diffusion, y compris les résultats négatifs, au sein de la communauté scientifique[7]. Les recherches impliquant des animaux ont permis des découvertes et des traitements qui réduisent la mortalité et la souffrance de nombreux êtres humains. Leur coût, en termes de souffrance animale, ne peut pas être négligé ce qui justifie la recherche constante de méthodes alternatives scientifiquement validées.

Pour en savoir plus

1. Septième rapport sur les statistiques concernant le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et à d'autres fins scientifiques dans les États membres de l'Union européenne – 2013, rapport de la commission au conseil et au parlement européen.

   Utilisation des animaux à des fins scientifiques dans les établissements utilisateurs français – Enquête statistique 2016, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation.

   Grimm D. Record number of monkeys being used in U.S. research. Science. 2018;Nov 2nd. DOI: 10.1126/science.aav9290.
2. Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M. L'anatomie de la mémoire. La recherche. 1994;267:760-766.
3. Velliste M et al., Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature. 2008;453(7198):1098-101.

   Hochberg LR et al., Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. Nature. 2012;485(7398):372-U121.
4. 't Hart BA, van Kooyk Y, Geurts JJG, Gran B. The primate autoimmune encephalomyelitis model; a bridge between mouse and man. Annals of clinical and translational neurology. 2015;2(5):581-93.

   Louapre C, Maillart É, Papeix C, Lubetzki C. Nouveautés thérapeutiques et stratégies émergentes dans la sclérose en plaques. Med Sci. 2013;29:1105-10.
5. Jarraya B et al., Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. Science translational medicine. 2009;1(2):2ra4.

   Palfi S et al., Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. Lancet. 2014;383(9923):1138-46.
6. Décret no 2013-118 et arrêté relatifs à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, Journal officiel de la république française, 7 février 2013.
7. Bateson P et al., Review of research using non-human primates: Report of a panel chaired by Professor Sir Patrick Bateson. London: BBSRC/MRC/NC3Rs/Wellcome Trust. 2011.