



HAL
open science

Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France

Emmanuel Procyk, Pascal Ancé, Romina Aron Badin, Ivan Balansard,
Thomas Boraud, Thomas Brochier, Emmanuel Comois, Joachim Confais,
Hugue Contamin, Frédéric Ducancel, et al.

► **To cite this version:**

Emmanuel Procyk, Pascal Ancé, Romina Aron Badin, Ivan Balansard, Thomas Boraud, et al.. Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France. 2020. hal-03755028

HAL Id: hal-03755028

<https://hal.science/hal-03755028>

Preprint submitted on 20 Aug 2022

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.

Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France



OCTOBRE 2020

GDR BioSimia

Sommaire¹

Table des matières

<i>Synthèse</i>	4
<i>Une indispensable stratégie nationale pour la recherche biomédicale sur les modèles primates non-humains</i>	4
Résumé des propositions	5
<i>Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France</i>	7
<i>I. Les modèles primates non-humains</i>	8
Espèces concernées	8
Les primates au cœur de la recherche biomédicale	10
Spécificités biologiques et choix des espèces modèles	14
Hébergement et gestion	17
Les avancées fondamentales et médicales dues aux PNH	18
Éthique et réglementation en Europe	21
<i>II. État des lieux de la recherche sur les PNH en France</i>	23
Laboratoires et infrastructures	23
Entreprises et réseaux nationaux	28
Ressources	30
Fédération des laboratoires : le Groupement de Recherche CNRS <i>BioSimia</i>	31
<i>III. Risques et enjeux</i>	33
Un mouvement mondial et les retards Européens	33
Les enjeux des infrastructures et des ressources	36
Le problème central des ressources en France	37
<i>IV. Propositions stratégiques</i>	40
1. Retrouver une indépendance en ressources	42
2. Renforcer les infrastructures technologiques pour la recherche sur les PNH	48
2.1 Les atouts de la France	48
2.2 Les faiblesses : ce qu'il faut améliorer	49
2.3 Un besoin en investissements lourds, immobiliers et techniques	50
3. Construire un modèle économique pérenne autour d'un investissement stratégique	53
4. Promouvoir l'éthique, la formation et la transparence	57
5. Résumé des propositions	61

¹ Version du 23.10.2020

Abréviations.

BPRC : Biomedical Primates Research Centre (Pays-Bas)
CRO : sociétés de recherche contractuelle
DPZ : German Primate Center (Allemagne)
FDA : Food and Drug Administration (USA)
NIH : National Institutes of Health (USA)
NPRC : National Primate Research Centers (USA)
PNH : primates non-humains
PIA : Plan d'Investissements d'Avenir
R&D : recherche et développement
TGIR : Très Grande Infrastructure de Recherche

Unités et structures de recherche publiques

CERCO : Centre de Recherche Cerveau & Cognition, UMR5549, CNRS & Université de Toulouse
CERMEP : Plateforme d'imagerie, CNRS, INSERM, Université de Lyon, Université Grenoble-Alpes
CLINATEC : Centre de Recherche Biomédicale Safra, CEA, INSERM & Université Grenoble-Alpes
CEPR : Centre d'Etudes des Pathologies Respiratoires, UMR 1100, INSERM & Université de Tours
CE2F : Centre d'Exploration Fonctionnelle et de Formation, UMS3537, CNRS & Aix-Marseille Université
CRNL : Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS, INSERM & Université de Lyon
CRTI : Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1064, INSERM & Université de Nantes
CYCERON : Plateforme d'imagerie, Université de Caen-Normandie
GIN : Institut de Neurosciences de Grenoble, U1216, INSERM, CEA & Université Grenoble-Alpes
ICM : Institut du Cerveau et de la moelle, UMR7225, CNRS, INSERM, INRIA, EPHE, Sorbonne Université
IDMIT : Infectious Diseases Models for Innovative Therapies, CEA & INSERM
IMN : Institut des maladies neurodégénératives, UMR5293, CNRS & Université de Bordeaux
IMRB : Institut Henri Modor de Recherche Biomédicale, U955, INSERM & Université Paris-Est Créteil
INT : Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, CNRS & Aix-Marseille Université
ISC : Institut Marc Jeannerod, UMR5229, CNRS & Université Claude Bernard
ISTCT : Imagerie et Stratégies Thérapeutiques des pathologies Cérébrales et Tumorales, UMR 6030, CNRS, CEA & Université de Caen Normandie
LGA : Laboratoire des Grands Animaux, UMS1064, INSERM & Université de Nantes
LNCA : Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, UMR 7364, CNRS & Université de Strasbourg
LPC : Laboratoire Psychologie Cognitive, UMR7290, CNRS & Aix-Marseille Université
MECADEV : Mécanismes Adaptatif & Evolution, UMR7179, CNRS & Museum d'Histoire Naturelle
MIRCent : Molecular and Imaging Center, CEA & INSERM
MMDN : Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, U1198, INSERM, EPHE, Université de Montpellier
MPRC : Mediterranean Primate Research Center, UMS2018, CNRS & Aix-Marseille Université
NEURATRIS : Infrastructure de recherche translationnelle pour les thérapies innovantes
NEUROSPIN : UNICOG, U992, CEA, INSERM & Université Paris-Saclay
PANTHER : Physiopathologie Animale et Biothérapie du muscle et du système nerveux, UMR703, INRA & ONIRIS-Nantes
SBRI : Institut Cellule Souche & Cerveau, U1208, INSERM & Université de Lyon
SDP : Station de Primatologie, UPR846, CNRS
SEPIA : Service d'Etude des Prions et des Infections Atypiques, CEA
SILABE : Simian Laboratory Europe, Université de Strasbourg

Synthèse

Une indispensable stratégie nationale pour la recherche biomédicale sur les modèles primates non-humains

La France dispose d'une longue expérience de recherche avec les modèles primates non-humains, pour l'avancée des connaissances en biologie comme pour la modélisation de maladies humaines et le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Notre système de recherche est fort de plus de 50 équipes en immunologie et maladies infectieuses, physiologie de la reproduction ou encore neurosciences et sciences cognitives, et s'appuie fortement sur des compétences fortes en éthologie des primates. Il attire des jeunes chercheurs et chercheuses grâce au soutien scientifique institutionnel pour ces recherches. Ce système est accompagné par ailleurs de sociétés de biotechnologie, d'une industrie pharmaceutique ainsi que de CRO impliquées dans des programmes de recherche et développement précliniques basés sur l'utilisation des modèles PNH. Ces modèles animaux imposent un cadre réglementaire et éthique exigeant, conciliant soucis de bien-être animal et excellences technologique et scientifique, cadre justifié par la grande valeur ajoutée des données générées par ces recherches pour la santé humaine.

Cependant, au niveau international, la recherche chez ces modèles animaux connaît une révolution depuis quelques années. Des technologies moléculaires d'édition du génome, jusqu'ici utilisées chez les modèles murins et invertébrés, arrivent à maturité chez différentes espèces de primates non-humains. Ceci ouvre la porte à la modélisation de pathologies en partie génétiques, et à des modifications de l'organisation et de l'activité des grands systèmes physiologiques. De plus, la caractérisation de plus en plus fine, des niveaux macroscopiques aux niveaux moléculaires des mécanismes neuronaux permet de modéliser les bases neurales de la cognition et des dysfonctionnements neurologiques ou psychiatriques. Enfin, ces modèles s'imposent de plus en plus comme une étape indispensable pour le développement de vaccins ou de nouvelles stratégies thérapeutiques en immunologie, maladies infectieuses ou encore en neurologie et psychiatrie.

Cette révolution entraîne une compétition internationale très vive non seulement aux niveaux scientifiques ou technologiques mais également sur la maîtrise de la ressource animale. La très forte croissance de la demande induit une tension sur les sources d'approvisionnement ainsi que sur les prix. Les rapports de force géostratégiques, amplifiés par la crise sanitaire de la COVID-19 aggravent ces tensions. Les crises sanitaire et économique actuelles, conduisent en effet à une crise d'approvisionnement pour les grands utilisateurs (USA, Europe) qui ont délaissé la production nationale au profit d'une délocalisation et d'une externalisation de la production de la ressource.

La recherche française fait face à plusieurs périls, notamment l'absence d'une ressource stratégique nationale et le retard pris dans la structuration des grandes infrastructures technologiques. Notre recherche est à un tournant. Ce livre blanc, piloté par le GDR BioSimia qui fédère l'ensemble des équipes publiques de recherche biomédicale sur ces modèles, vise à établir un diagnostic et à proposer des solutions pour répondre à ces défis au sein d'une Stratégie nationale pour la recherche biomédicale sur les PNH. Cette stratégie devra s'appuyer sur un investissement pérenne de l'Etat et des Institutions de recherche. Elle permettra à la France de continuer à faire entendre sa voix dans le concert des nations scientifiques et de peser sur la nécessaire structuration de la recherche Européenne. Enfin, elle contribuera à la compétitivité de notre pays en construisant une politique scientifique et technique ambitieuse au service des équipes de recherche publiques mais aussi de la R&D des industries pharmaceutiques et biotechnologiques.

Résumé des propositions ²

Plusieurs niveaux d'actions sont proposés :

Au niveau de la stratégie :

- Élaborer un plan stratégique pluriannuel sous l'égide d'AVIESAN et s'inscrivant dans la Stratégie Nationale de la Recherche.
- Inscrire un plan de financement pluriannuel, s'inscrivant dans les priorités des organismes de recherche ainsi que dans les outils de financement de l'Etat (PIA, CPER, TGIR)
- Insérer cette stratégie nationale dans une perspective Européenne sur les grandes infrastructures de recherche de l'Union Européenne (SFRI) et s'appuyant sur des partenariats internationaux avec les grands organismes de recherche chez le PNH

Au niveau de la structuration de la recherche chez le PNH :

- La création d'un réseau de grandes infrastructures "ressources" et "technologiques" visant à appuyer nos équipes dans un contexte en forte évolution et à assurer l'accès à une ressource suffisante pour la recherche publique et partenariale. Cette structure de coordination mettra en œuvre la stratégie nationale, en concertation avec les tutelles académiques et l'Etat
- La modernisation des capacités d'hébergement et d'élevage sur les différentes infrastructures "ressources" existantes (Rousset-sur-Arc, Strasbourg, Brunoy), pour gérer de façon optimale les colonies et la production d'animaux à travers une coordination et un pilotage national
- La constitution d'un réseau d'infrastructures technologiques à Paris-Sud, Lyon et Marseille capable de soutenir la recherche biomédicale, d'héberger des ressources à visées scientifiques spécifiques, de développer des projets technologiques (immunologie, neurosciences, reproduction) et de répondre aux défis de l'exploration fonctionnelle multimodale et à la révolution moléculaire en cours pour fabriquer des modèles animaux par transgénèse)
- Cette action implique de mobiliser rapidement des investissements importants, dans le cadre des actions de l'Etat.

Au niveau de la ressource en primates non-humains :

- Agir rapidement pour pallier la pénurie actuelle d'animaux, dans un contexte international en très forte tension
- Constituer une ressource stratégique nationale, en particulier sur les espèces macaques rhésus et cynomolgus, marmousets et microcèbes
- Mettre sur pied rapidement une production suffisante pour les besoins nationaux, sur ces différentes espèces et des centres de ressources scientifiquement dirigées
- Organiser un pilotage scientifique de la production, en fonction des évolutions scientifiques
- Organiser un réseau national de biobanques pour construire des banques de tissus et produits biologiques utilisables par les équipes publiques et les entreprises en biotechnologie et recherche pré-clinique

² Ce document a été rédigé par le comité de pilotage du GDR BioSimia (GDR #2003 dirigé par Martine Meunier et Emmanuel Procyk) en collaboration avec des membres du GDR, directrices et directeurs d'instituts, de plateformes et de centres de ressources et le GIRCOR, sous la coordination d'Emmanuel Procyk.

-
- Organiser un modèle économique viable, basé sur une maîtrise des coûts unitaires pour les équipes et sur une contractualisation des demandes.
 - Cette action implique un investissement rapide sur le court-terme, en s'appuyant sur l'importation de larges groupes et sur le moyen-terme, en modernisant les unités de production

Au niveau de la recherche biomédicale sur les modèles PNH :

- Adapter le mode de financement des projets scientifiques (ANR, Fondations, Europe) aux caractéristiques de coût et de temporalité des travaux expérimentaux chez le primate non-humain
- Identifier rapidement des projets structurants au niveau national, notamment la production de lignées transgéniques pour la recherche fondamentale ou la modélisation des pathologies humaines
- Insérer la stratégie nationale dans un cadre européen, pour accueillir des équipes européennes sur les infrastructures françaises et pour coordonner les efforts des quelques grands pays Européens soutenant la recherche chez le PNH
- Continuer de soutenir la recherche chez le PNH en attirant des jeunes scientifiques sur des postes pérennes afin de renouveler les générations de chercheurs et chercheuses et de s'adapter aux évolutions scientifiques actuelles
- Favoriser la recherche partenariale avec la R&D en biotechnologies en s'appuyant sur les grandes infrastructures "ressources" et "technologiques" et les CRO françaises.

Au niveau de l'éthique et de la formation :

- Créer un Centre 3Rs (Remplacement, Réduction, Raffinement) dans lequel les modèles PNH aient toute leur place et soutenant des projets visant à améliorer les conditions éthiques de réalisation des recherches
- Développer des formations spécifiques sur la primatologie, l'expérimentation animale chez le PNH et le bien-être animal

Au niveau sociétal :

- Élaborer une stratégie de communication scientifique visant à diffuser les connaissances scientifiques obtenues grâce aux PNH et à répondre à la préoccupation croissante des citoyens pour le bien-être animal.

Les primates non-humains et la recherche biomédicale en France

Les modèles animaux primates non-humains (PNH) tiennent une place stratégique dans le parcours d'acquisition des connaissances fondamentales en biologie mais aussi dans celui du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et/ou prophylactiques (Recherche & Développement précliniques). Les grands instituts de recherches français ainsi que de nombreuses universités françaises soutiennent des recherches qui bénéficient de ces modèles. Ce réseau national dense et de compétence internationalement reconnue forme un épicode pour ce type de recherche en Europe.

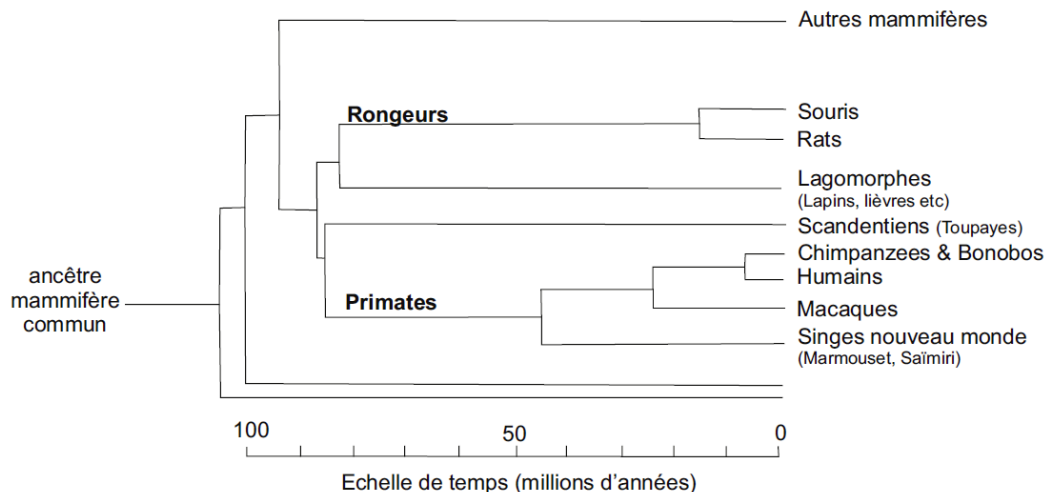
Le positionnement de la France dans ce domaine est toutefois sous la pression d'un très fort développement stratégique international, tout en étant dans un état de dépendance à des ressources extra-européennes très problématique. Sans une volonté globale d'investissement et de planification, le positionnement de la France ne pourra être maintenu.

Ce document fait l'état des lieux de la recherche française biomédicale utilisant les primates non-humains, et propose une stratégie pour relever les enjeux scientifiques et sanitaires auxquels nous faisons face. Ceux-ci sont centrés sur les questions de ressources, d'infrastructures de recherche, et d'éthique.

I. Les modèles primates non-humains

Espèces concernées

Par leur origine phylogénétique, les PNH présentent une forte proximité avec les humains en termes de patrimoine génétique, de processus épigénétiques, d'organisation fonctionnelle de leur système nerveux et immunitaire, et de leurs principales caractéristiques physiologiques, cognitives et comportementales.



Arbre phylogénétique représentant schématiquement les parentés entre quelques espèces d'intérêt.

Les modèles PNH utilisés en recherche biomédicale comportent à la fois des espèces primates dites de l'ancien monde, des espèces du nouveau monde, et des lémuriens. Tous les individus sont issus d'élevages. Les recherches biomédicales excluent réglementairement l'utilisation des grands singes, et les hominoïdes en général (Chimpanzés, Bonobos, Orang-Outan, Gorilles, Gibbons), et de toute espèce protégée, suivant la directive Européenne en vigueur (2010/63/UE)³.

Les espèces impliquées dans les recherches françaises sont principalement les **macaques cynomolgus** (*Macaca fascicularis*) et les **macaques rhésus** (*Macaca mulatta*), les **marmousets** (*Callithrix jacchus*), les **babouins** (*Papio papio*, *Papio anubis*), les **saimiris** (*Saimiri sciureus*), les **singes vervets** (*Chlorocebus sabaeus*) et les **microcèbes** (*Microcebus murinus*). Ces espèces contribuent à différents champs de recherche pour leurs spécificités et intérêts anatomo-physiologiques en immunologie ou neurosciences par exemple. Les singes de l'ancien monde (macaques, babouins, vervets) sont de plus grande taille que les singes du nouveau monde (marmousets, saïmiri) et que les microcèbes.

³ Les grands singes ne sont pas utilisés dans des procédures, sous réserve du recours à la clause de sauvegarde figurant à l'article 55, paragraphe 2, directive 2010/63/EU. Voir *Éthique et Réglementation en Europe*

ANCIEN MONDE



Babouins
Papio papio, Papio anubis



Macaque rhésus
Macaca mulatta



Macaque cynomolgus
Macaca fascicularis



Singe vert, vervet
Chlorocebus pygerythrus

NOUVEAU MONDE



Saïmiri, singe écureuil
Saimiri sciureus



Marmouset, ouistiti
Callithrix jacchus

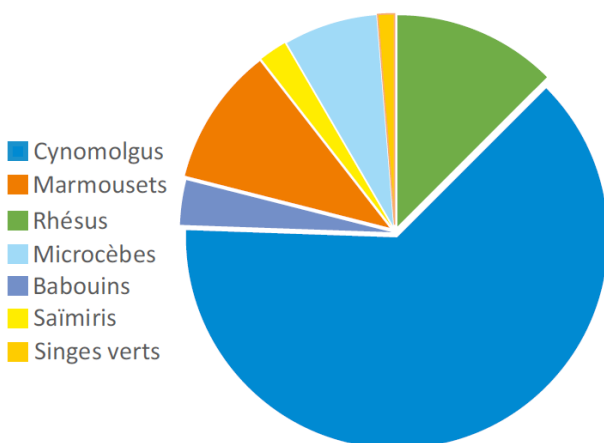
LEMURIEN



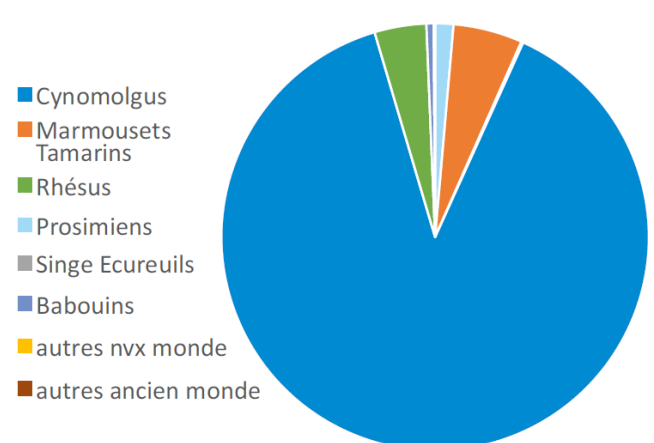
Microcèbe mignon
Microcebus murinus

Les macaques représentent plus de 85% des primates utilisés en recherche biomédicale, avec une part majeure de macaques cynomolgus (88% des macaques – chiffres combinés de 2015 à 2017⁴ - Voir figure ci-dessous pour la France et l'Europe). Ces proportions varient selon les champs de recherche et d'application (recherche fondamentale, développement technologique, recherche préclinique *versus* les aspects liés à la sécurité et la toxicologie réglementaire), mais aussi selon les pays. Par exemple, les programmes de recherche financés par le NIH (USA) indiquent une utilisation de macaques rhésus allant jusqu'à 65%⁵.

Effectifs PNH en projets en France de 2014 à 2018
(Source BioSimia)



Animaux utilisés par l'UE entre 2015 et 2017
(Source UE rapports statistiques)



⁴ EU statistical data on the use of animals for scientific purposes
https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/reports_en.htm

⁵ NIH, Office of Research Infrastructure Programs, Nonhuman Primate Evaluation and Analysis, Part 1. Sept. 2018

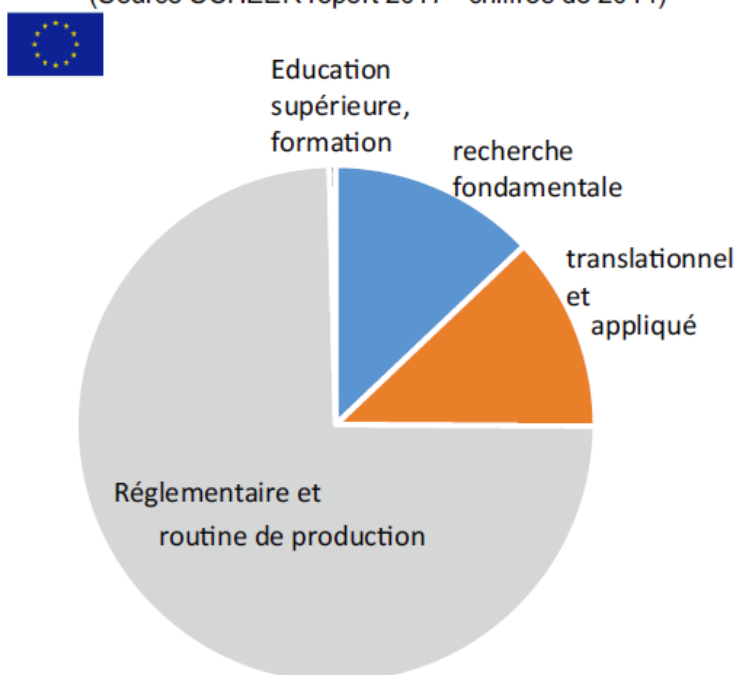
Les primates au cœur de la recherche biomédicale

Les primates constituent depuis longtemps des modèles animaux privilégiés pour étudier les bases neurales des comportements, de la cognition de haut niveau y compris la cognition sociale, y compris les plus intégrés, la structure du système nerveux, les mécanismes de l'immunologie, l'origine de certains pathogènes humains ou encore les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux grandes maladies affectant l'être humain. Les atouts des modèles PNH en tant que modèles expérimentaux marquent aussi leur spécificité pour les questions d'éthique, et pour la pratique de leur utilisation en laboratoire sur les plans vétérinaires, scientifiques, et réglementaires.

La proximité physiologique, cellulaire, moléculaire et comportementale entre les primates humains et non-humains font du PNH un modèle animal essentiel dans le domaine biomédical aussi bien au niveau fondamental, pour enrichir notre savoir, qu'au niveau préclinique, pour le développement de nouvelles thérapies, de nouveaux vaccins ou de nouveaux outils d'étude adaptables à l'humain. La majorité (75% selon les chiffres de l'UE en 2014 - voir figure) des PNH sont utilisés pour des protocoles réglementaires en toxicologie notamment, et 25% dans des projets de recherches fondamentales ou translationnelles.

Par la nature même du modèle, les recherches utilisant le PNH sont complexes et très réglementées, tout en étant essentielles à la démarche préclinique. Les modèles primates ont en effet un rôle crucial dans la plupart des phases finales de développements thérapeutiques & prophylactiques juste avant les premières phases de tests chez l'humain ou en complément des essais cliniques. C'est le cas pour la recherche sur les vaccins, pour évaluer de nouveaux médicaments ou pour des tests d'appareillages invasifs (implants cérébraux, rétinien, stimulations cérébrales profondes ou interfaces cerveau-machine par exemple). Le rôle des recherches sur le PNH est en réalité voué à s'accroître dans les années à venir dans les domaines aussi bien fondamentaux que technologiques. Ceci est dû en partie à l'évolution des biotechnologies, notamment l'accès à des méthodes jusque-là réservées aux rongeurs, et est confirmé par l'accroissement de l'utilisation des PNH ces dernières années en

Proportions de PNH utilisés par l'UE par domaine
(Source SCHEER report 2017 - chiffres de 2014)

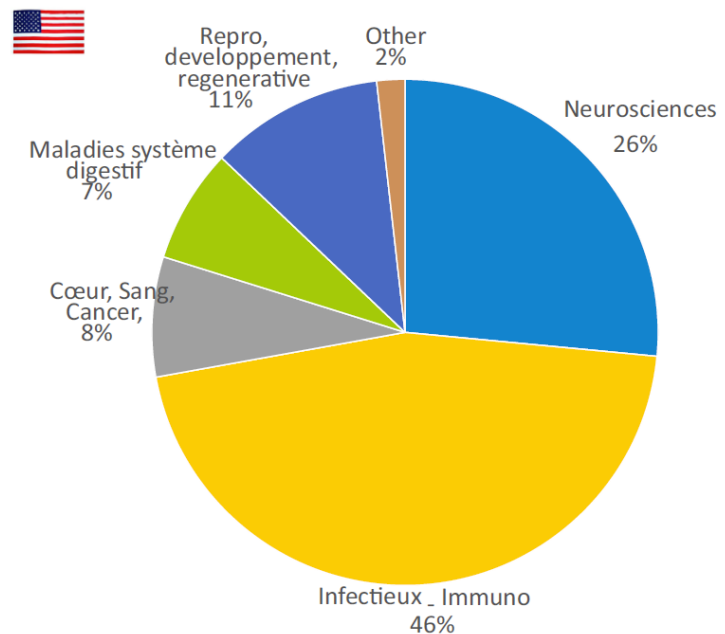


Europe, aux Etats-Unis et en Asie. Les structures pouvant accueillir ces programmes nécessitent des installations et des expertises rares et sont, en revanche, peu nombreuses. Elles concentrent progressivement les collaborations de nouveaux partenaires et les efforts d'investissements. Leur implication essentielle à de nombreux programmes nationaux et internationaux, justifie la réflexion sur une meilleure coordination de leur organisation et développement.

En France, comme dans la plupart des pays majeurs de la recherche biomédicale (voir chiffres Etats-Unis - Figure ci-contre), une part importante des équipes de recherche concernées travaillent dans le champ des **neurosciences fondamentales** ou **translationnelles**. Elles mènent des recherches sur des aspects très spécifiques aux primates comme la motricité des membres supérieurs (pointage, préhension, la manipulation d'objet, etc.), le contrôle moteur général, la perception visuelle avec une vision en couleur stéréoscopique, la motricité oculaire

extrêmement similaire à celle de l'humain, le développement et l'anatomie, les processus sensoriels, multi-sensoriels et attentionnels, la prise de décision et les capacités d'apprentissage par essai erreur, les fonctions mnésiques et exécutives, et la cognition sociale. La plupart des équipes utilise le modèle PNH dans un cadre de rapprochement direct avec l'étude du cerveau humain, pour le développement et la validation de nouveaux modèles de pathologies ainsi que de nouvelles thérapies cellulaires, géniques ou médicamenteuses. Les PNH contribuent aussi à valider la sensibilité et la spécificité des méthodes d'imagerie transposables à la clinique pour les études anatomiques ou du métabolisme cérébral, pour la mise au point et l'évaluation de dispositifs prothétiques et pour la recherche de biomarqueurs périphériques pour le dépistage, le suivi et la prédiction de la progression d'un déficit chez l'homme. La spécificité de la barrière hémato-encéphalique des primates en termes de protéines d'adhésion, de transporteurs etc. en font un modèle d'étude de la biodisponibilité des médicaments ciblant le système nerveux particulièrement adapté.

Proportions utilisation de PNH par disciplines aux Etats-Unis
(Source NIH - NHP Evaluation and Analysis 2013-2017)



Les maladies neurodégénératives constituent également un domaine dans lequel les modèles PNH sont les modèles expérimentaux les plus pertinents pour appréhender la physiopathologie et la prévention de ces maladies, compte tenu de leur développement cognitif et leur longue espérance de vie. Les études du potentiel zoonotique des maladies à prions animales dans les modèles PNH servent de socle depuis plus de vingt ans aux mesures de protection de la santé humaine mises en place par les agences nationales et internationales de sécurité sanitaire. Dans les maladies de Parkinson et de Huntington, les modèles PNH ont

permis d'obtenir des avancées thérapeutiques majeures⁶. Pour la maladie d'Alzheimer, les lémurins constituent à ce jour les modèles expérimentaux les plus proches de la maladie humaine.

L'infectiologie et l'immunologie sont deux autres domaines pour lesquels les PNH sont des modèles animaux cruciaux. Les modèles PNH contribuent aux travaux sur le développement de thérapies et vaccins contre les maladies infectieuses qui affectent les humains, dans les domaines des maladies auto-immunes, des techniques de transplantations et sur l'immunogénicité des greffons ou sur les interactions greffe-hôte. En effet les effecteurs moléculaires et cellulaires, en particulier du système immunitaire, des PNH sont identiques ou très proches de ceux rencontrés chez l'humain, assurant ainsi une même utilisation des outils de recherche, et une extrapolation plus directe des résultats obtenus chez l'être humain. Dans de nombreuses situations, comme tenu de la forte homologie de structures entre les antigènes humains et simiens, il est possible de tester directement les candidats thérapeutiques ou vaccinaux destinés à l'humain, sans nécessité d'adaptation particulière des molécules candidates à l'espèce. Près de 97% des réactifs humains possèdent une réactivité croisée chez le macaque. Pour ces mêmes raisons, les PNH sont particulièrement sensibles aux pathogènes qui affectent l'homme, sans nécessité d'adapter l'hôte (par transgénèse, par exemple) ou le pathogène (par recombinaison ou mutation dirigée), ce qui accroît le facteur prédictif des recherches dans ces modèles vis-à-vis de la situation humaine et la possibilité d'un transfert rapide des résultats aux essais cliniques. Le système immunitaire des PNH utilisés comme modèles présente aussi des caractéristiques de vieillissement comparables à celles des êtres humains⁷. Le PNH est donc un modèle animal de choix pour étudier les relations hôtes-pathogènes et pour valider les candidats vaccins et des thérapeutiques innovantes telles que les anticorps. Enfin, les PNH sont particulièrement au cœur de l'évaluation pharmacodynamique et de toxicité des thérapies en immuno-oncologie (inhibiteur de point de contrôle immunitaire, anticorps bispécifiques, Conjugué anticorps-médicament). Ces technologies sont la cause principale des progrès importants réalisés ces dix dernières années en oncologie.

Le modèle animal PNH trouve également sa pertinence dans le cadre d'études qui concernent et affectent les nouveaux nés, les très jeunes individus, ou les individus âgés. En premier lieu, nombre de vaccins humains sont administrés dans les premières années de la vie. L'optimisation de vaccins pré-existants, mais aussi la validation de nouveaux vaccins pédiatriques, constituent des enjeux sociétaux en matière de couverture vaccinale individuelle et globale. Un autre domaine en pleine expansion en infectiologie, concerne l'étude des effets sur le développement fœtal in-utero suite à une infection virale (Zika, SARS-CoV2, ...) ou bactérienne. De telles études, irréalisables chez l'humain, nécessitent l'utilisation de PNH néonataux, et de femelles gestantes, ressources dont la disponibilité particulière ne peut s'envisager que dans la mesure où des élevages sont présents sur le sol Français (Cf. ci-après). Enfin, l'étude et la compréhension de certaines infections (SARS-CoV2...), ou de certains dysfonctionnements du système immunitaire (maladies auto-immunes, atténuation ou dérèglement des défenses immunitaires ...) concernent plutôt les individus âgés. Le contexte

⁶ Voir *Avancées fondamentales et médicales*

⁷ Messaoudi et al. Nonhuman Primate models of human immunology. *Antioxydants and Redox Signalling*, 2011

clinique ainsi que les statuts physiologiques, métaboliques et moléculaires de telles personnes étant significativement différents de ceux d'individus plus jeunes, il est important de comprendre et d'étudier l'impact de ces différences dans un contexte thérapeutique. Ainsi, disposer de PNH d'âge avancé constitue un enjeu majeur pour les chercheurs en biologie préclinique ainsi que pour les médecins, accès qui n'est, là encore, envisageable que dans le cadre d'élevages réalisés sur le sol Français.

La **transplantation** d'organe a connu un essor considérable depuis les années 80, en tant que meilleure thérapie de remplacement d'organes défaillants, grâce à de nouveaux traitements immunosuppresseurs. Un prérequis majeur des autorités de santé pour le transfert de ces innovations vers l'être humain, est une preuve du concept en situation pré-clinique, en particulier sur des PNH en allotransplantation et/ou xénotransplantation.

Le traitement des maladies oculaires fait aussi appel au PNH. En effet, depuis 5 ans environ, les avancées en thérapie génique pour les **maladies ophtalmiques** se basent sur des modèles précliniques pertinents. La structure anatomique de l'œil du primate, la spécificité de la fovéa ainsi que la densité et diversité de types cellulaires, et par ailleurs l'absence de macula chez le rongeur, justifient la nécessité de valider des thérapies cellulaires et géniques émergentes ainsi que des implants rétiniens chez le PNH⁸.

Les PNH, en particulier les macaques, représentent aussi un élément important des protocoles de recherche et de développement dans le domaine du **bioterrorisme** utilisant des agents biologiques de nature protéique (toxines végétales...) ou microbiennes (bactéries, virus). En effet, il est impossible d'effectuer des essais cliniques chez l'humain visant à évaluer les effets bénéfiques de contre-mesures (anticorps, vaccins...) contre les manifestations physiopathologiques induites par les agents de menace. Dans un tel contexte, les modèles animaux que constituent les PNH sont incontournables permettant, comme le recommande la FDA au travers de son « *Animal Rule Guidance/Octobre 2015* », de répondre aux exigences réglementaires nécessaires à la validation de solutions thérapeutiques ou prophylactiques à usage humain⁹ : « *The FDA **animal efficacy rule** (also known as **animal rule**) applies to development and testing of drugs and biologicals to reduce or prevent serious/life-threatening conditions caused by exposure to lethal or permanently disabling toxic agents (chemical, biological, radiological, or nuclear substances), where human efficacy trials are not feasible or ethical. The animal efficacy rule was finalized by the FDA and authorized by the United States Congress in 2002, following the September 11 attacks and concerns regarding bioterrorism* ». Ce même principe s'applique aux infections émergentes, pour lesquelles la mise en place rapide des mesures de prévention et de traitement est accélérée par l'accès à des modèles précliniques pertinents. Par ailleurs, la préparation aux futures émergences ou ré-émergences, nécessite l'identification des contre-mesures efficaces pendant les phases non-épidémiques, lorsque la faible incidence chez les populations à risque ne permet pas la réalisation des essais cliniques d'efficacité.

⁸ Grunert and Martin. Cell types and cell circuits in human and non-human primate retina. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2020

⁹ <https://www.federalregister.gov/articles/2015/10/28/2015-27361/product-development-under-the-animal-rule-guidance-for-industry-availability>

Spécificités biologiques et choix des espèces modèles

Chaque espèce modèle est sélectionnée pour l'adéquation entre ses spécificités anatomiques ou physiologiques et les objectifs scientifiques des domaines ou des projets de recherche dans lesquels elle est utilisée. Les espèces de l'ancien monde (macaques, babouins) contribuent - grâce à la plus grande proximité phylogénétique, anatomique et comportementale avec l'humain - à l'acquisition de connaissances fondamentales et au développement et à la validation de nouvelles thérapies. Les microcèbes et marmousets, plus petits et à la fécondité élevée, sont particulièrement adaptés à l'utilisation de biotechnologies jusque-là réservées aux rongeurs, notamment la transgénése et le clonage, ouvrant ainsi des voies innovantes de développements sur des modèles qui bénéficient de caractéristiques biologiques plus proche de l'Homme.

Les espèces principalement utilisées en France sont les macaques rhésus, les macaques cynomolgus, les marmousets, et les microcèbes, même si différents projets impliquent pour des raisons spécifiques d'autres espèces comme les babouins, les singes verts, ou les saïmiris. L'organisation anatomique et fonctionnelle du système nerveux des macaques montre une très bonne homologie avec celle des humains, ce qui en fait un modèle essentiel et très prédictif^{10,11}. Les processus inflammatoires du système nerveux sont aussi très proches de celui des humains ouvrant ainsi à des modèles précliniques pertinent pour les accidents vasculaires cérébraux. Les stades de développement du cerveau et l'organisation du néocortex montrent des spécificités de connections et de répartition de couches cellulaires très similaires à l'humain et clairement différentes de celles trouvées dans d'autres genres animaux comme les rongeurs ou les cétacés¹². La taille du cerveau des espèces de l'ancien monde permet de tester des dispositifs neurologiques d'encombrement similaire à ceux qui pourront être appliqués à l'humain en clinique. C'est le cas pour les dispositifs de stimulation cérébrale profonde dans le cas de la maladie de Parkinson ou les troubles obsessionnels compulsifs ou celui des implants chroniques corticaux pour les interfaces cerveaux machines chez les tétraplégiques ou encore les dispositifs prothétiques rétiniens. La taille et la configuration du cerveau des primates de l'ancien monde (en particulier les macaques) permet de développer et d'utiliser des méthodes d'imagerie du cerveau sur des machines similaires à celles utilisées chez les patients (Imagerie par résonance magnétique notamment). La taille des individus est aussi un atout majeur pour les études en infectiologie basées sur l'aérosolisation des agents pathogènes très peu praticables sur de plus petites espèces, ainsi que pour les recherches sur les transplantations. Les systèmes immunitaire et sanguin des macaques sont particulièrement proches de ceux de l'espèce humaine.

Le **macaque cynomolgus** est l'espèce de référence dans le monde utilisée en particulier par l'industrie pharmaceutique pour les études de toxicologie et de sécurité, mais aussi en infectiologie et dans certains protocoles de neurosciences. La caractérisation très avancée de

¹⁰ Roelfsema and Treue. *Basic Neuroscience Research with Nonhuman Primates: A Small but Indispensable Component of Biomedical Research*. Neuron. 2014

¹¹ Dehay and Kennedy. *Cell-cycle control and cortical development*. Nature Rev. Neuroscience. 2007

¹² Hutsler JJ, Lee DG, Porter KK Comparative analysis of cortical layering and supragranular layer enlargement in rodent carnivore and primate species. Brain Res. 2005

son système immunitaire et génétique en fait un modèle particulièrement pertinent. Par ailleurs la structure sociale des cynomolgus est plus adaptée à l'élevage en grands groupes.

Le **macaque rhésus** a permis depuis longtemps des études avancées en neurosciences intégratives et cognitives. Les découvertes en neuroanatomie et sur l'organisation fonctionnelle du système nerveux des macaques rhésus jouent un rôle central dans l'accroissement de nos connaissances sur le système nerveux en général et sur celui des humains en particulier. L'adaptation toute particulière de l'espèce aux conditions expérimentales des études de neurosciences cognitives ont permis ces avancées et des développements uniques en neurotechnologies et thérapies. Cette espèce est apparue avec le macaque cynomolgus et le singe vert comme un modèle adapté à l'étude des virus SARS-COV2 et de la COVID-19. Elle est au centre de recherches sur les modèles de HIV.

	Babouins	<i>Macaque rhésus</i>	<i>Macaque cynomolgus</i>	Marmouset	Microcèbe
Maladies infectieuses	✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓
Système immunitaire		✓	✓	✓	
SARS et COVID-19		✓	✓		
Toxicologie		✓	✓ ✓		
Neurosciences		✓ ✓	✓	✓	✓
Cognition et ethologie	✓	✓ ✓	✓	✓	✓
Neuropathologie	✓	✓	✓ ✓	✓ ✓	✓
Métabolisme	✓	✓			✓
Génétique	✓		✓	✓ ✓	✓
Développement		✓	✓	✓	

✓ modèle utilisé ✓ ✓ modèle très utilisé

Les espèces **babouins**, contribuent à des projets sur le développement du système nerveux, et sur certaines maladies infectieuses. Les babouins ont joué un rôle important dans la caractérisation des mécanismes d'épilepsie photo induites. Ces espèces présentent des similitudes étroites avec les humains dans une variété de processus physiologiques et pathologiques, tels que le métabolisme du cholestérol, les premiers stades de l'athérosclérose et la maladie alcoolique du foie. Leurs chromosomes sont organisés comme ceux des humains et de nombreux gènes de nos espèces se trouvent dans le même ordre chromosomique. Parmi tous les primates, les babouins sont les modèles le plus largement utilisés pour la génétique de la sensibilité aux maladies complexes et ils furent les premiers PNH pour lesquels une carte de liaison génétique fut établie. Ils contribuent actuellement à des recherches sur la transmission mère enfant de la coqueluche (affection respiratoire due à la bactérie *Bordetella pertussis*), affection qui évoque des symptômes très similaires à l'humain chez ces espèces ce qui n'est pas le cas pour d'autres espèces comme le cynomolgus par exemple.

Le **Quistiti ou Marmouset** : Le marmouset est une espèce d'intérêt pour plusieurs caractéristiques clefs des recherches biomédicales. L'espèce présente un cycle de reproduction

rapide au sein de groupes familiaux de grandes tailles ce qui permet une production plus rapide de lignées transgéniques ainsi que le développement d'outils moléculaires permettant la mesure ou la manipulation de l'activité neuronale. Les compétences cognitives et sociales des marmousets sont des marqueurs de la convergence évolutive avec les humains et ouvrent de nouvelles opportunités pour l'étude des bases neurales de la cognition, pour élaborer des modèles animaux de maladies psychiatriques et pour concevoir de nouveaux traitements. Enfin, leur cerveau lisse, qui conserve de fortes homologies avec le cerveau des espèces primates de l'ancien monde et des humains, permet l'accès à une plus large gamme de structures corticales pour les technologies d'enregistrements neuronaux massifs. Au-delà des neurosciences fondamentales et cliniques, le modèle marmouset a un fort potentiel dans d'autres domaines de la biologie, tels que l'immunologie, l'infectiologie, la thérapie génétique, la génétique ou la biologie du développement en permettant de compléter efficacement les modèles murins actuellement dominants. Le marmouset est un modèle de PNH adapté à la recherche en bioconfinement (niveau de biosécurité -BSL- 2 et BSL 3) et permet d'étudier les pathogènes humains dangereux. C'est un modèle particulièrement pertinent dans la recherche sur les maladies infectieuses en raison de sa sensibilité unique à un certain nombre d'agents infectieux humains. Le nombre de réactifs disponibles pour étudier le système immunitaire des marmousets s'est accru continuellement au cours de la dernière décennie. Par exemple, le marmouset infecté par *mycobacterium tuberculosis* présente de nombreux symptômes de la tuberculose humaine. Selon la souche, l'infection aéroportée à faible dose a entraîné une tuberculose fulminante ou une maladie chronique étendue. IDMIT participe actuellement à l'*European Regiment Accelerator for Tuberculosis* (ERAforTB), une initiative européenne publique-privée visant à accélérer le développement de nouveaux régimes de traitement de la tuberculose. IDMIT met actuellement en œuvre différentes actions pour inclure le modèle marmouset. Par ailleurs, les marmousets sont sensibles à divers agents herpétiques, notamment les herpesvirus gamma, tels que le virus Epstein Barr (EBV) et l'Herpesvirus saïmiri (HVS), qui peuvent tous deux provoquer des troubles lymphoprolifératifs chez cette espèce. Les marmousets, très sensibles aux alpha-herpesvirus tels que le virus herpès simplex (HSV) développent une maladie aiguë disséminée avec une implication neurologique. L'espèce est également critique pour l'infection par le virus de l'hépatite A, l'infection par le virus Junin, le paludisme, la rougeole et l'infection par le virus GB B, un modèle de substitution du virus de l'hépatite C humain. Enfin, ce modèle est particulièrement adapté pour tester certaines stratégies de thérapie génique pour la prise en charge de maladies génétiques, ceci en développant des modèles induits par la transgénèse. Dans le domaine de la tuberculose ou les fièvres hémorragiques, les études chez les marmousets permettent de limiter la nécessité du recours aux plus grandes espèces comme les macaques dont l'utilisation en confinement biologique de type 3 ou de type 4 est de mise en œuvre largement plus complexe.

Le **Microcèbe**, primate malgache nocturne et arboricole (*Microcebus murinus*), est considéré comme le représentant de la lignée ancestrale des primates. Ces traits biologiques, l'originalité de ses caractères adaptatifs en font un matériel unique pour des études pluridisciplinaires chez les primates. Sa petite taille (60-100g) et la réussite de son élevage en captivité permettent des recherches expérimentales tout à fait comparables à celles pratiquées sur des rongeurs de laboratoire. Enfin, sa relative longévité (7-12 ans) et le nombre important d'animaux en captivité rendent possibles des études transversales et longitudinales sur

l'évolution des altérations comportementales, endocriniennes et cérébrales liées au vieillissement. Le Microcèbe est en effet reconnu comme un modèle unique pour les études sur le vieillissement humain, avec des perspectives sur le traitement des pathologies liées à l'âge et la caractérisation des paramètres prédictifs de la longévité. Des protocoles nutritionnels de restauration des fonctions biologiques ont été mis en place dans la colonie et ces études « anti-âge » sont uniques chez des primates. En outre, au travers de collaborations multiples, sont étudiés les mécanismes neuro-sensoriels d'intégration des facteurs d'environnement, les bases théoriques du fonctionnement des horloges biologiques et leurs altérations au cours du vieillissement. Enfin, le séquençage du génome du Microcèbe est sur le point d'être complété dans le cadre du projet « *Mammalian Genome Project* » des NIH¹³.

Hébergement et gestion

Les différentes espèces de PNH sont de tailles très variables (individu mâle babouin anubis 35kg, microcèbe 46g) et se distinguent par leurs phénotypes comportementaux et leurs caractéristiques génétiques. Les volumes et types d'hébergements sont donc variés selon les espèces mais tous nécessitent des hébergements sociaux (2 individus minimum par hébergement) et des soins spécifiques en termes d'enrichissement. Ces mesures d'hébergement constituent de vrais défis pour les instituts au niveau architectural, logistique et financier. Des animaux maintenus en hébergements fermés, i.e. en volières (à l'opposé d'hébergements extérieurs), requièrent des volumes minimums réglementaires : par exemple, 6m³ par animal adulte pour les babouins ; 1,8 m³ pour les macaques ; 0,2m³ pour les marmousets, selon la directive européenne 2010/63/EU. Bien qu'elles soient particulièrement coûteuses, ces mesures d'hébergement sont nécessaires au bien-être des animaux et à la qualité des données scientifiques.

Un des verrous majeurs actuels concerne aussi la rareté et la volatilité du personnel technique, zootechniciens - animaliers, dont les compétences sont rares, longues à transmettre, et dont l'activité complexe, parfois dangereuse rend la fonction peu attractive au vu des grilles de salaires.

¹³ www.ensembl.org

Les avancées fondamentales et médicales dues aux PNH

*"La recherche sur les primates non humains (PNH) a permis des avancées cruciales pour la biologie et la santé. Alors que les PNH ne comptent que pour un demi pour cent des animaux utilisés dans la recherche médicale actuelle, il n'est pas exagéré de dire qu'ils sont essentiels à notre capacité de trouver des traitements contre le cancer, le sida, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, l'obésité, le diabète et des dizaines d'autres maladies causes de souffrance et de décès". Ce constat établi par la **Fondation for Biomedical Research (USA)** se renforce d'année en année, comme le montre encore la crise de la COVID-19 et le besoin des modèles PNH.*

Les critiques sur la recherche animale, en général, et sur les recherches impliquant les PNH mettent en avant l'absence d'avancée médicale provenant de ces recherches. Or, la réalité démontre parfois clairement les bénéfices de ces recherches, à la fois de façon directe (recherche préclinique) et indirecte, grâce aux nouvelles connaissances apportées par la recherche fondamentale. Les recherches sur le SIDA ou la maladie de Parkinson, les pathologies psychiatriques, se traduisent par des progrès significatifs à l'échelle de 10-30 ans comme en témoignent les nombreuses publications dans ces domaines utilisant les modèles PNH, notamment des équipes françaises.

Le modèle PNH a permis des découvertes qui ont bouleversées la compréhension des principes fonctionnels du système nerveux. Le prix Nobel de médecine 1981 attribué aux Drs Hubel et Wiesel pour leurs travaux sur le codage de l'information visuelle chez le singe témoigne de l'importance de cette recherche. Les fruits de ces travaux ont débouché ces 10 dernières années sur l'application en clinique d'interfaces cerveaux-machines, illustrant ainsi le bénéfice clinique issu des interactions entre la recherche fondamentale en neurophysiologie et la recherche appliquée. Ainsi à partir des travaux sur le codage neuronal, des chercheurs tels que le Dr. Nicolelis se sont intéressés au début des années 2000 à utiliser l'activité neuronale enregistrée chez le singe vigile pour contrôler des bras robotiques¹⁴. Ces découvertes fondamentales ont permis en 2012 à une patiente tétraplégique de contrôler un bras robotique par la pensée¹⁵. La recherche sur les interfaces cerveau-machine a permis en 2016 de restaurer la marche chez un singe présentant une lésion de la moelle épinière¹⁶, ouvrant ainsi une nouvelle voie thérapeutique pour les patients atteints de ce type de lésion qui touche, en France, 12 personnes par million de citoyens¹⁷.

Dans la continuité des travaux pionniers de Hubel et Wiesel, d'autres aspects fondamentaux des fonctions du système nerveux ont pu être abordés. Depuis la fin des années 1990, l'étude des systèmes cérébraux impliqués dans les apprentissages et la prise de décision ont pris un

¹⁴ Carmena et al. (2003) *Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates*. PLoS Biol.

¹⁵ Collinger et al. (2013) *High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia*. Lancet

¹⁶ Capogrosso et al. (2016) *A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates*. Nature

¹⁷ Albert et al. (2005) *Rehabilitation of spinal cord injury in France*. Spinal Cord.

essor international extraordinaire. La découverte au niveau neuronal chez le singe d'un mécanisme central aux apprentissages par l'équipe du Dr. Schulz fut récompensée par le prix Brain en 2017¹⁸. Cette découverte stimula également le rapprochement avec d'autres disciplines (neurosciences théoriques et computationnelles, économie comportementale, mais aussi neurologie et psychiatrie). La création de ponts interdisciplinaires a récemment ouvert la voie à de nouvelles approches cliniques comme la psychiatrie computationnelle¹⁹.

Une autre piste fondamentale ouverte par la recherche chez le singe concerne les bases cérébrales des interactions sociales, grâce notamment à la découverte de neurones dit 'miroirs' codant pour nos actions mais aussi lorsque que nous observons les actions d'autrui²⁰. Les études menées chez le singe y jouent un rôle central reconnu par le prestigieux prix Brain attribué en 2012 au Pr. Rizzolatti. Un lien fort existe entre cette recherche fondamentale et la psychiatrie puisque des troubles des comportements sociaux sont caractéristiques de nombreuses pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou l'autisme. Les similarités entre les bases neuronales de la cognition sociale chez l'humain et le singe ont permis de vérifier une hypothèse sur une origine immunologique des troubles autistiques²¹. Le développement de modèles PNH de pathologies psychiatriques²² offrent de nouvelles voies de recherche pour mieux comprendre et mieux traiter ces pathologies dont l'impact sur les patients et leurs familles et sur l'économie est particulièrement fort²³.

De façon synergique, le modèle PNH joue un rôle crucial dans la recherche clinique. Les recherches cliniques engagent bien entendu des procédures très expérimentales dont l'efficacité et l'innocuité demandent à être prouvées en phase pré-clinique chez le PNH, ceci à la demande de nombreuses agences sanitaires, notamment de l'OMS. Le modèle PNH contribue au développement de techniques chirurgicales. Il a permis le développement de techniques maintenant utilisées en routine (stimulation cérébrales profondes) pour les patients Parkinsoniens, patients atteints de tremblement essentiel, patients souffrants de dépression pharmaco-résistante. De nouvelles techniques très prometteuses sont aussi en développement (par exemple, l'utilisation de vecteurs viraux pour le traitement de la maladie de Parkinson²⁴). Le modèle PNH a également permis de développer des techniques de transplantation d'organe qui, grâce à de nouveaux traitements immunosuppresseurs, ont connu un essor considérable depuis les années 80 en tant que meilleure thérapie de remplacement d'organes défaillants. Un prérequis majeur des autorités de santé pour le transfert de ces innovations vers l'être humain, est une preuve du concept en situation pré-clinique, en particulier chez le PNH en allotransplantation et xénotransplantation. Les besoins en allotransplantation concernent

¹⁸ Schultz et al. (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*.

¹⁹ Stephan et al. (2016) Charting the landscape of priority problems in psychiatry. *Lancet Psychiatry*

²⁰ Gallese et al. (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain*.

²¹ Bauman et al. (2013) *Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey*. *Transl Psychiatry*

²² Jennings et al (2016) *Opportunities and challenges in modeling human brain disorders in transgenic primates*. *Nature Neurosciences* 19:1123-1130

²³ voir par exemple Knapp et al (2009) *Economic cost of Autism in the UK*. *Autism* 13:317-336

²⁴ Palfi et al. (2014) *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* ; Palfi et al. (2018) *Long-Term Follow-Up of a Phase I/II Study of ProSavin, a Lentiviral Vector Gene Therapy for Parkinson's Disease*. *Human Gen therapy* ; Aron Badin et al. (2019) *MHC matching fails to prevent long-term rejection of iPSC-derived neurons in non-human primates*. *Nat Commun*

essentiellement le transfert de nouvelles immunothérapies et l'induction de la tolérance correspondant à une non-réponse spécifique contre le donneur, malgré un arrêt de l'immunosuppression. La xénotransplantation vise à trouver des solutions à la pénurie d'organes, en envisageant l'utilisation d'organes porcins chez l'humain. Une telle discordance d'espèce nécessite le recours à des porcs génétiquement modifiés et à des immunosuppressions innovantes, avec des risques significatifs qu'il est impensable dans l'état actuel des survies, de faire courir à des humains.

Les modèles PNH sont déterminants pour la recherche en virologie, de par leur biologie présentant de nombreuses similarités avec les humains mais aussi leur longévité. Ce dernier point est essentiel pour les études sur certaines pathologies qui peuvent prendre des mois ou des années, comme le montrent les études sur le VIH. Les travaux sur les modèles PNH permettent de mieux comprendre la maladie, les voies d'infection, et le développement de traitements potentiels. Grâce au modèle PNH plusieurs vaccins ont pu être développés : vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, le charbon²¹. Des traitements (AZT, ténofovir) ont pu être développés pour freiner la transmission et l'infection liées au VIH. Plus de 30 ans après la découverte de ce virus pour laquelle Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier ont reçu le prix Nobel de médecine en 2008, la recherche continue pour trouver un vaccin ou un traitement. En 2016, grâce à la recherche sur le PNH, un protocole de prévention de contamination mère-enfant a pu ainsi être établi²⁵. Le modèle PNH contribue aussi aux recherches sur les maladies émergentes, notamment liées aux virus ZIKA, Ebola ou encore SARS-CoV2 (Dagotto 2020), et par la même pour le développement de vaccins⁴¹. Le choix du modèle animal pour ces études n'est pas anodin. Par exemple chez le rongeur, l'absence de récepteur cellulaire adaptée au SARS-CoV-2 ne permet pas l'infection par ce virus²⁶. Le modèle PNH présente quant à lui une symptomatologie similaire à l'Homme. C'est dans ce cadre qu'a pu être démontré l'inefficacité clinique de l'hydroxychloroquine ou d'autres molécules antivirales contre cette infection²⁷, et que les études en cours montrent les espoirs sur des approches basées par exemple sur les anticorps monoclonaux.

En recherche translationnelle, les modèles PNH ont permis les développements thérapeutiques récents dans le combat contre le cancer : l'immuno-oncologie. Ces technologies, basées sur l'activation du système immunitaire de l'hôte contre ses propres tumeurs, reposent sur l'interaction entre des anticorps et des cibles thérapeutiques très spécifiques. Par sa proximité phylogénétique, le PNH est (avec la souris humanisée, qui montre d'autres contraintes) la seule espèce présentant ces cibles thérapeutiques en dehors de l'humain : la très grande majorité des drogues récentes dans ce domaine a dû être testée chez des PNH sains, afin d'en spécifier la biodisponibilité, la toxicité et la capacité à induire la réponse immunitaire désirée. Il a ainsi été montré que bien qu'imparfait, le modèle primate est nécessaire

²⁵ Hessel et al. (2016) *Early short-term treatment with neutralizing human monoclonal antibodies halts SHIV infection in infant macaques*. Nat Medicine

²⁶ Muñoz-Fontela et al. (2020) *Animal model for COVID-19*. Nature.

²⁷ Maisonnasse et al. (2020) *Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates*. Nature

à la prédiction de possibles toxicités et à la conception des essais cliniques testant ces immunothérapies²⁸.

Éthique et réglementation en Europe

Depuis 2013, l'utilisation des animaux pour la recherche scientifique est contrôlée et strictement réglementée dans l'Union Européenne par la Directive 2010/63/UE. Si les similitudes des primates non humains avec les êtres humains les rendent essentiels pour la recherche médicale, elles se traduisent par une sensibilité accrue de nos concitoyens au regard de leur utilisation pour la recherche à laquelle l'Union européenne a répondu en prévoyant une protection supplémentaire pour ces animaux. Parmi les protections spécifiques dont bénéficient les primates non humains de l'EU, on peut citer :

1. L'utilisation de grands singes a été interdite. Les chimpanzés ne sont donc plus utilisés en Europe même dans des domaines de recherche comme l'étude des hépatites B et C pour lesquelles ils sont les seuls modèles animaux complètement réceptifs à ces virus²⁹.
2. Le principe des 3Rs (Remplacement, Réduction, Raffinement), est devenu une obligation légale inscrite dans la législation de l'UE. Il préconise de remplacer les primates non humains par des alternatives viables chaque fois que possible, de réduire l'utilisation de primates non humains et d'affiner les procédures scientifiques ainsi que celles de soin et d'hébergement³⁰.
3. Afin de mettre un terme à la capture d'animaux dans la nature à des fins d'élevage, la directive prévoit de passer à l'utilisation de primates non humains élevés à des fins de recherche dans des colonies entretenues sans apport d'effectifs extérieurs, issus de parents qui ont eux-mêmes été élevés en captivité (deuxième génération ou plus F2 / F2 +). Actuellement, tous les établissements d'élevage autorisés dans l'UE ne fournissent déjà que des animaux F2 / F2 +, et les éleveurs non européens sont encouragés à augmenter leur offre d'animaux F2 / F2 +³¹. Cette limitation reste relativement spécifique à l'Europe.
4. Une formation initiale et continue adéquate est requise pour toutes les personnes travaillant avec des PNH, et elle est contrôlée par un responsable du suivi des compétences.
5. Tous les projets qui font intervenir des PNH sont soumis à une appréciation rétrospective qui fait l'examen critique de l'utilisation des animaux dans les procédures scientifiques et détermine les améliorations à apporter dans le domaine des «3Rs» dans les études futures.
6. La nécessité de recourir aux PNH dans la recherche biomédicale pratiquée au sein de l'EU a été évaluée en 2009, puis à la demande de la Commission Européenne, en 2017 par le comité européen SCHEER (Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks). Dans ce dernier avis, SCHEER a jugé que les PNH restaient nécessaires pour

²⁸ Brennan et al. (2018). *Safety testing of monoclonal antibodies in non-human primates: Case studies highlighting their impact on human risk assessment*. MAbs, 10(1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/19420862.2017.1389364>

²⁹ C Joubert, La Directive 2010/63/UE – un tournant pour la primatologie ? <https://journals.openedition.org/primatologie/880>

³⁰ [Texte de la directive européenne](#)

³¹ [Rapport de 2019 relatif aux statistiques concernant l'utilisation d'animaux à des fins scientifiques](#)

certaines utilisations, et émet 23 recommandations permettant d'adopter à leur égard les normes les plus élevées en matière de logement et d'élevage, et en matière de conduite et d'affinement des procédures scientifiques³².

7. En France, une inspection annuelle des locaux et installations par les services de la Direction Départementale de la Protection des Populations (DDPP)

³² [Texte et rapport du CSRSEE \(SCHEER\) 2017](#)

II. État des lieux de la recherche sur les PNH en France

Le réseau de laboratoires, plateformes et stations d'élevage en France représente, pris dans son ensemble, un atout majeur de notre recherche biomédicale. Développé depuis de nombreuses années ce réseau bénéficie de recrutements constants de chercheurs qui maintiennent un haut niveau de compétence scientifique et une très bonne compétitivité internationale. Comparé à d'autres secteurs de recherche, le secteur biomédicale PNH reste toutefois peu structuré et n'est associé qu'à très peu d'infrastructures de recherche. La création du Groupement de Recherche BioSimia en 2016 a permis d'initier un regroupement scientifique et stratégique qui pourrait être le fondement d'une structuration matérialisée.






Laboratoires et infrastructures

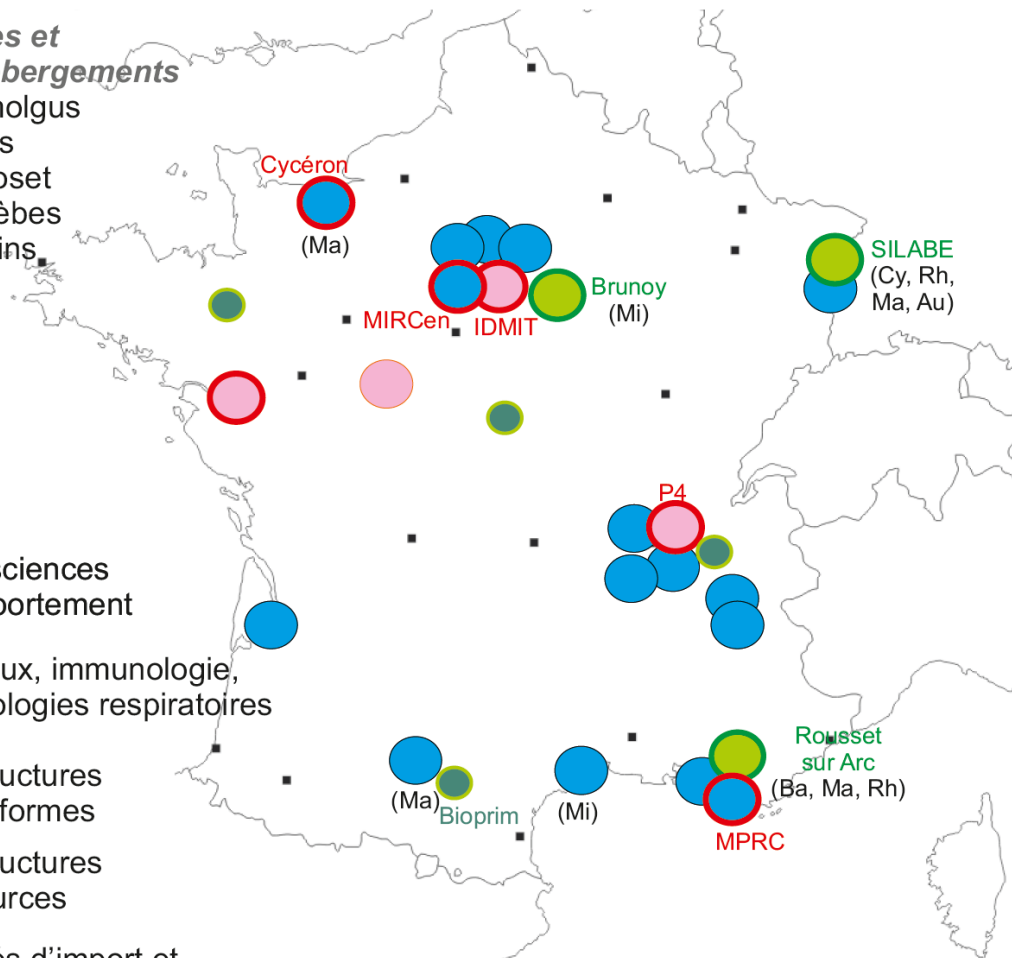
La recherche biomédicale publique utilisant les modèles PNH implique plus de 50 équipes et départements affiliés à des instituts gouvernementaux ou à des universités et répartis sur l'ensemble du territoire français. Les tutelles concernées sont : CNRS, Inserm, CEA, Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne université, Université de Lyon, École Normale Supérieure de Lyon, Muséum National d'Histoire Naturelle, Université de Strasbourg, Université de Bordeaux, Université de Toulouse, Université de Montpellier, Aix-Marseille Université, Université de Tours, et CHUs de Nantes et de Caen-Normandie.

Les instituts et structures impliquées dans l'utilisation des PNH en recherche fondamentale et biomédicale sont présents sur tout le territoire avec un axe fort Paris-Lyon-Marseille. L'ensemble forme un large réseau de compétences sur le PNH dans divers champs de recherche et applications (voir figure) :

Elevages et grands hébergements

Cy: Cynomolgus
Rh: Rhésus
Ma: Marmoset
Mi: Microcèbes
Ba: Babouins
Au: Autres

-  Neurosciences & comportement
-  Infectieux, immunologie, & pathologies respiratoires
-  Infrastructures & plateformes
-  Infrastructures Ressources
-  Sociétés d'import et de recherche contractuelle



Réseau français de centres de recherche, infrastructures, plateformes, élevages et d'entreprises utilisant des PNH. Les disques, dont la couleur indique la discipline scientifique, correspondent aux centres et plateformes de recherche. Les espèces primates élevées dans les différents centres ou infrastructures ressources sont indiquées par un code lettre (voir légende). Noter que les élevages rhésus à SILABE et Rousset sur Arc sont aujourd'hui réduits au minimum (voir texte).

En Neurosciences et comportement :

Pôle Lyon-Grenoble-Centre

- A Lyon, 3 centres de recherches CNRS et Inserm (**Institut Cellule souche et Cerveau**, **Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod**, **Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon**) hébergent 10 équipes travaillant sur le développement, la structure, la fonction et la réparation du système nerveux. Un axe fort concerne la structure et développement du cerveau et de ses fonctions cognitives du niveau cellulaire jusqu'au comportement et interactions sociales, avec une forte dominante de neurosciences comparatives.

- A Grenoble, l'**Institut des neurosciences de Grenoble** (GIN) et **CLINATEC** travaillent sur les troubles de la motricité et sur le développement de thérapies invasives du type stimulation profonde ou interfaces cerveau machines impliquant des modèles macaques.

Pôle Marseille-Midi

- A Marseille, l'**Institut de Neurosciences de la Timone** (INT, UMR7289) héberge 6 équipes travaillent sur l'architecture corticale et les bases neurales de la cognition avec des applications translationnelles. Une équipe au sein du **Laboratoire de Psychologie Cognitive** (LPC, UMR7290) développe des approches de psychologie comparée sur la cognition et son développement.

- A Montpellier, le **laboratoire Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives** (MMDN, UMR_S 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE) est un laboratoire interdisciplinaire dédié à la recherche sur la biologie du vieillissement et des maladies neurodégénératives, de la cellule à l'organisme entier, dont les recherches impliquent notamment l'utilisation de microcèbes.

- A Toulouse, le **Centre de Recherche Cerveau et Cognition** (CerCO, UMR5549) est centré sur l'étude de différentes modalités sensorielles et de leur intégration, des fonctions cognitives telles que la mémoire, la reconnaissance de l'objet mais aussi la conscience et les états mentaux. Les travaux impliquent notamment *marmousets* et *macaques rhésus*.

Pôle Paris-Nord-Ouest

- A Bordeaux, l'**Institut des maladies neurodégénératives** héberge plusieurs équipes impliquées dans l'étude des pathologies du mouvement et de la cognition, sur la neuroanatomie et le développement de recherches translationnelles impliquant des modèles macaques.

- A Paris, Fontenay-aux-Roses et Saclay, plusieurs grands centres de recherche utilisent les PNH en neurosciences intégratives et cognitives : **MIRCent**, **Neuroprion/SEPIA** (Service d'Etude des Prions et des Infections Atypiques), **NEUROSPIN**, et l'**ICM** (Institut du Cerveau et de la moelle). Trois de ces centres se sont regroupés au sein de **NeurATRIS**, une Infrastructure Nationale de Biologie Santé centrée sur la recherche translationnelle en Neurosciences

- A Créteil, l'**Institut Henry Mondor de recherche biomédicale**, qui s'inscrit également dans le cadre de NeurATRIS, héberge deux équipes particulièrement impliquées dans la recherche translationnelle en neurologie et en psychiatrie, sur les modèles PNH macaques en particulier.

- A Brunoy, le laboratoire **MECADEV** mène des recherches sur les mécanismes adaptatifs en particulier chez les microcèbes.

- A Strasbourg, **SILABE** accueille in situ des chercheurs du **Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives** (LNCA) spécialisés dans le domaine des sciences cognitives et comportementales chez les primates en particulier dans la prise de décision et la cognition sociale, entre autres, à l'aide de modules d'apprentissage autonomes. Le site localisé dans le Fort Foch en banlieue de Strasbourg (Niederhausbergen) abrite de grandes colonies (environ 600 animaux de 9 espèces de PNH). Cette structure participe à la formation et aux raffinements des pratiques liées à l'expérimentation animale chez le PNH.

- A Caen, au GIP CYCERON, l'**UMR CNRS-CEA 6030** réalise des recherches en physiologie, imagerie multimodale et comportement à partir d'AVC induits chez le marmouset.

- L'**UMR 703 PAnTher** (INRA) implantée au sein de l'École Nationale vétérinaire de Nantes développe des stratégies thérapeutiques géniques contre les maladies génétiques affectant le système nerveux central avec notamment comme modèle animal, le macaque. L'unité PAnTher, également partenaire de NeurATRIS, comprend une plateforme, APEX, dédiée à la pathologie vétérinaire et offrant une expertise intégrée en histopathologie vétérinaire.

En immunologie, infectiologie et virologie :

Pôle régional Paris/Nord-Ouest

- A Fontenay-aux-Roses, le département **IDMIT/UMR1184 (Infectious Disease Models for Innovative Therapies)**, héberge une infrastructure nationale en biologie et santé qui utilise les PNH dans le domaine des affections induites par les pathogènes de l'humain (bactéries, virus, parasites), des pathologies qui ciblent le système immunitaire (maladies auto-immunes) et risques associés aux agents de la menace (bioterrorisme). Cette infrastructure nationale pour la biologie et la santé, dédiée aux recherches précliniques *via* le développement de nouveaux modèles animaux, utilise de multiples espèces de PNH pour des projets réalisés à différents niveaux de confinement biologique (1, 2 & 3). Les axes de recherche & développement concernent i) l'étude des relations moléculaires, cellulaires et tissulaires qui caractérisent les « interactions hôte / pathogène » pour permettre le développement de nouveaux vaccins et thérapeutiques ii) le développement de technologies dont peu de structures au monde disposent pour l'exploration et le suivi par imagerie *in vivo* optique et nucléaire. L'objectif d'IDMIT étant, au travers de ses développements technologiques et des connaissances acquises chez les PNH, d'accélérer/de favoriser leurs transferts vers les applications cliniques.

- A Nantes, le **Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (CRTI-UMR 1064)** / Institut de Transplantation-Urologie-Néphrologie (ITUN), travaille à mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contrôler les réponses immunitaires et installer la tolérance immunitaire.

- A Tours, le **Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires**, Inserm et Université de Tours, développe un continuum de recherches allant de la compréhension des mécanismes d'infection et d'inflammation pulmonaires jusqu'à la validation de l'administration par aérosol d'agents thérapeutiques.

Pôle régional Lyon-Centre

- Le **laboratoire P4** à Lyon (Mérieux – Inserm), et son extension récente, sont des laboratoires de haut confinement biologique NSB4 (niveau de sécurité biologique 4) dédiés à l'étude des agents infectieux hautement pathogènes, et qui permettent notamment des tests sur PNH. Le laboratoire P4 Inserm Jean Mérieux a coordonné les phases préparatoires de l'infrastructure de recherche pan-européenne ERINHA (European Research Infrastructure on Highly Pathogenic Agents) visant à renforcer les capacités et la coordination des études des micro-organismes hautement pathogènes.

Les 2 autres laboratoires P4 en France sont sous tutelles de la DGA et de l'IRBA.

Des infrastructures et plateformes scientifiques renforcent ce réseau de laboratoires de recherche fondamentale et biomédicale sur les modèles PNH. Elles sont dédiées à ces modèles animaux ou partagent des équipements lourds avec d'autres modèles (murins, gros animaux) ou avec la recherche sur l'humain (notamment en imagerie).

- Les structures hébergées par le CEA notamment sur le site de **Fontenay-aux-Roses (MIRGen et IDMIT)** disposent de capacités importantes d'hébergement (près de 1000 PNH)

pour l'accueil de programmes scientifiques nationaux et internationaux, publics ou privés. **IDMIT** et **MIRCen** (labélisé plateforme IBISA) disposent de plusieurs imageurs (TEP-CT, microTEP haute résolution, IRM 11T et 7T à très haut champ, microscope bi-photonique *in vivo*, plateforme d'ophtalmologie dédiée PNH exploitée en collaboration avec l'Institut de la Vision) pour des études *in vivo* et dédiés à l'utilisation des PNH y compris sous haut niveau de confinement biologique (NSB2 et NSB3). **Neurospin**, sur le site du CEA Paris-Saclay, est un centre de recherche centré sur la neuroimagerie, les recherches qui y conduites vont des développements technologiques et méthodologiques (acquisition et traitement des données) aux neurosciences précliniques et cliniques, incluant les neurosciences cognitives.

- A **Marseille**, le CNRS et Aix-Marseille Université soutiennent deux unités de service. La **Station de Primatologie** qui abrite de grandes colonies (environ 400 animaux, plusieurs espèces) en site propre et sécurisé, sur 15 hectares. Le **CE2F-Prim** (UMS3537) abrite des populations plus petites et dimensionnées pour l'expérimentation, notamment sur le site propre et sécurisé du Campus CNRS, dans Marseille. Il apporte un soutien en expérimentation animale pour les équipes publiques et privées, en lien avec des moyens d'exploration fonctionnelle (IRM, PET-scan, imagerie photonique, comportement, biologie moléculaire) qui sont abrités dans les unités de recherche (INT, Neurosciences) ou d'imagerie (**CERIMED**, **CRMBM**) des sites universitaires. Le **CE2F-Prim** est également une structure nationale pour la formation à l'expérimentation animale. Ces deux unités sont liées fonctionnellement par une plateforme IBISA, le **Mediterranean Primate Research Center** (UMS2018)

- A **Toulouse**, le CerCo héberge un plateau technique articulé autour d'une IRM 3T dédiée à la recherche pour le primate humain et non humain. Le plateau technique est aussi doté de postes d'électrophysiologie et d'histologie, et il est attenant à une animalerie primate qui héberge une douzaine de macaques et une colonie de 70 à 100 marmousets.

- A **Lyon** le **CERMEP** (centre d'imagerie du vivant - ISO 9001 : 2007) regroupe plusieurs départements équipés pour réaliser de l'imagerie multimodale chez le PNH : IRM 3T-TEP, CT-TEP, IRM 3T Prisma adossée à une plateforme d'hébergement et investigation PRIMAGE hébergée par le CRNL. L'institut SBRI héberge 2 plateformes : *PrimaStem*, nœud lyonnais de l'infrastructure nationale *Ingestem* qui a un programme de dérivation/ingénierie de lignées de cellules souches embryonnaires, de production d'embryons par FIV et de transgénése chez le primate (rhésus et cynomolgus). La lignée produite par la plateforme, LYON-ES (rhésus) a été la première lignée de cellules ES de PNH dérivée en Europe³³ ; Plateforme *Connectomics* dédiée à l'analyse du connectome de PNH, qui possède une structure miroir à IoN, Shangai.

- A **Nantes**, le **Laboratoire des Grands Animaux** (LGA) est une animalerie au sein du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie. Cette plate-forme est spécialisée dans la chirurgie expérimentale, en particulier dans les domaines de la transplantation d'organe et de la gastro-entérologie, et dans l'immuno-intervention sur grands animaux.

- A **Caen**, le **GIP CYCERON** (ISO 9001 : 2015) est une plateforme d'imagerie biomédicale regroupant sur un même site animalerie multi-espèces, salles de chirurgie et un socle technologique de toute nouvelle génération de plusieurs imageurs pour grands et petits animaux (Angiographie, TEP-TDM, IRM3T gros animaux - e.g. macaque - et IRM7T/TEP hybride, IRM7T,

³³ Wianny et al. (2008) *Derivation and cloning of a novel rhesus embryonic stem cell line stably expressing tau-green fluorescent protein*. Stem Cells.

μTEP petit animal – e.g. marmouset). Cette plateforme propose des prestations d'imagerie (aux académiques comme aux industriels) et héberge en totalité ou en partie 7 unités de recherches de neurosciences, cardiologie et de cancérologie. Elle possède un élevage de marmousets et des hébergements pour singes macaques.

Les différents centres de recherche ont établi des collaborations soutenues avec d'autres équipes de recherches qui n'hébergent pas de modèles primates mais utilisent ces modèles ou des tissus issues de modèles primates pour leurs recherches (e.g. l'Institut de la Vision, Paris dont une équipe est devenue résidente dans MIRCen autour d'une plateforme ophtalmologique renforcée et d'une capacité d'hébergement d'une trentaine de PNH ; le Centre International de Recherche en Infectiologie, à Lyon, et de nombreuses autres équipes INSERM, CNRS et de l'Institut Pasteur).

Plusieurs de ces infrastructures sont inscrites dans des initiatives nationales telles que le GIS IBISA ou la TGIR CELPHEDIA. Certaines ont participé aux tentatives de structuration des infrastructures au niveau Européen (EU-Prim-Net 1 et 2, jusqu'en 2018, Transvac) et ont des interactions fortes avec de grandes infrastructures nationales en Allemagne (DPZ), aux Pays-Bas (BPRC) ou au Royaume Uni (MRC).

Entreprises et réseaux nationaux

Les infrastructures de recherche comme **IDMIT**, **MIRCen** ou **CYCERON** sont également un support important pour la recherche réalisée par les entreprises privées. Cette relation est centrée sur des intérêts scientifiques communs et bénéficie donc aux infrastructures aussi bien au niveau économique que pour l'acquisition des connaissances. Ces projets représentent environ 30% de l'activité de l'**IDMIT** et 60% de celle de **MIRCen**. En particulier, **NeurATRIS**³⁴ (versant neuro du réseau EATRIS) est une Infrastructure Nationale en Biologie et Santé qui coordonne la recherche translationnelle en neurosciences. Ses membres, tous experts en biothérapies et en neurosciences, contribueront, par la complémentarité de leurs expertises, plateformes et savoir-faire, au renforcement des échanges entre les recherches académique, clinique et industrielle pour catalyser l'émergence de ruptures scientifiques et technologiques décisives. **NeurATRIS** a pour mission de donner aux chercheurs des communautés académique, clinique et industrielle à travers un guichet unique l'accès à une infrastructure et à des équipes du meilleur niveau pour accompagner et mettre en œuvre leurs projets de recherche translationnelle visant à découvrir et valider des approches thérapeutiques innovantes pour les pathologies neurodégénératives, ophtalmiques et neurodéveloppementales. L'infrastructure comprend 5 structures précliniques et hospitalières abritant et utilisant des PNH (babouins, macaques rhesus et cynomolgus, microcèbes) pour des recherches translationnelles en neurologie ou en ophtalmologie.

A Marseille, le **CE2F-Prim** (UMS3537) offre des activités de service (pharmacocinétique, imagerie, collecte de tissus) pour des partenaires privés régionaux (InnatePharma, VectHorus) et nationaux (Cynbiose) en neurosciences et en pharmacologie.

L'industrie Pharmaceutique et les sociétés de Biotechnologie utilisent des modèles PNH en Europe, notamment en France, et aux États-Unis et ce pour une partie de leur activité réalisée

³⁴ www.neuratris.com

directement dans leurs structures. Sanofi par exemple réalise des études précliniques sur modèles PNH en partie dans ses propres animaleries sur le territoire français. Toutefois une part de plus en plus importante des activités de l'industrie pharmaceutique est sous-traitée à des sociétés de recherche sous contrat (CRO). Plusieurs CRO françaises mènent sur le territoire français des études précliniques de toxicologie, de sécurité et de pharmacologie (e.g. Cynbiose à Marcy l'étoile, Biotrial à Rennes, et ERBC à Baugy), Ces CRO françaises maîtrisent un savoir-faire sur ces modèles PNH, indispensable pour valider les phases précliniques exploratoires et réglementaires d'un médicament en développement. La CRO américaine Charles River, présente sur le territoire français, a depuis longtemps la stratégie de réserver des contingents entiers d'animaux dans les élevages, voire de prendre des parts dans les élevages étrangers de PNH.

A titre d'exemple, la société Cynbiose, TPE Française créée il y a 12 ans est la seule société de recherche française sous contrat positionnée uniquement sur le primate. A ce titre elle propose de nombreux services et modèles dans les principales aires thérapeutiques comme les maladies cardiovasculaires, neurovasculaires, inflammatoires, métaboliques et infectieuses. Elle possède des hébergements de niveaux A1 à A3. Ces modèles sont généralement développés dans le cadre de projets de R&D collaboratifs en lien avec des structures académiques ou privées. Les services de la société sont délivrés aux sociétés nationales et internationale de l'industrie pharmaceutiques, aux sociétés de biotechnologie ainsi qu'aux laboratoires académiques français et étrangers. A ce titre, Cynbiose est un acteur majeur du réseau des centres académiques et privés situés en France et travaillant sur PNH. Le projet de construction d'installations supplémentaires chez Cynbiose, soutenu par l'état et qui doit voir le jour en 2021, représente donc également une infrastructure stratégique pour la recherche académique et industrielle française.

Ressources

- La **Station de Primatologie à Rousset-sur-Arc** (UPS846, CNRS) est un centre CNRS d'élevage offrant un hébergement dans un cadre exceptionnel de 18 ha pour 600 primates non humains (PNH) de cinq espèces différentes : babouins (*Papio papio* et *Papio anubis*), macaque (*Macaca mulatta*), marmouset (*callithrix jacchus*) et singes écureuils (*Saimiri sciureus*). La SdP est aussi une plateforme d'explorations fonctionnelles. Elle est coordonnée avec le CE2F-Prim (UMS3537) au sein d'une plateforme IBISA, le Mediterranean Primate Research Center (MPRC, UMS2018).

- La **Station de Primatologie de Strasbourg**, plateforme **SILABE**, est spécialisée dans l'approvisionnement en animaux d'élevage (macaques, marmousets, vervets), hébergement, quarantaine et pension, en fourniture de prélèvements biologiques (sérum, plasma...) et en études pré-cliniques. Station unique en Europe, elle couvre 7 hectares et héberge 9 espèces de primates.

Le modèle en place chez **SILABE** repose principalement sur la mise à disposition d'espaces d'hébergement de PNH pour les utilisateurs finaux avant le lancement de leurs projets. SILABE se charge de garantir le statut sanitaire de ces animaux au moment de l'importation en provenance de pays tiers et avant leur implication dans des études. Les procédures en place au sein de la plateforme **SILABE** impliquent systématiquement une période d'acclimatation et des contrôles sanitaires des lots importés d'une durée minimale de 6 semaines dans des locaux prévus à cet effet. Ensuite ces animaux sont transférés en groupes sociaux dans des hébergements standards (animalerie chauffée + volière extérieure).

Cette organisation vaut pour les macaques cynomolgus, rhésus et vervets importés de l'île Maurice, d'Asie et des Barbades, et plus récemment pour les marmousets. Les quelques groupes de reproduction sur ces espèces détenues par la plateforme SILABE ont surtout vocation à servir les équipes de recherche en éthologie cognitive, avec notamment des hébergements en parc de semi-liberté. SILABE offre un panel de services à destination des institutions de recherche académique et des industries du secteur de la santé : hébergement, quarantaine, fourniture d'animaux, prélèvements biologiques, études scientifiques précliniques, formation et conseil.

- La **plateforme Microcèbe et le centre d'élevage**, plateforme expérimentale labellisée IBISA, se situe à Brunoy, sous la tutelle du Museum National d'Histoire Naturelle. L'ensemble des animaleries représente une surface d'environ 350m² et est constitué de 5 secteurs d'élevage et de 3 secteurs plus particulièrement adaptés aux manipulations expérimentales. C'est le plus grand centre d'élevage de ce primate ; la colonie comprend près de 500 animaux, descendants d'individus importés du Sud de Madagascar entre 1967 et 1972. Toutes les classes d'âge sont représentées et la production d'environ 80 - 100 jeunes par an assure un renouvellement constant des effectifs. La plateforme possède une banque d'échantillons biologiques et de tissus.

- La société SARL **Bioprim**, à Baziège, Centre de quarantaine et d'hébergement pour PNH, joue depuis 2004 un rôle important dans l'importation et la gestion des quarantaines des PNH venant notamment de Maurice, de Chine ou du Vietnam. A l'instar de SILABE, ou de Hartelust en Hollande, Bioprim est un intermédiaire incontournable pour l'importation des primates, intermédiaire qui gère la relation avec les centres d'élevage et assure le statut sanitaire des animaux.

Quels besoins pour la recherche en France ?

Les besoins en PNH en France sont, comme à l'international, centrés sur les espèces macaques et marmousets (chiffres France 2014-2018 : 65% cynomolgus, 12% Rhésus, 10% marmousets – voir Figure). Les données collectées par BioSimia montrent une part majeure des utilisations par le centre MIRCen et l'infrastructure IDMIT (en moyenne de 2014 à 2018 environ 300 cynomolgus et 15 rhésus par an, mais 38 rhésus en 2020 dans le cas des études COVID-19). Avant la pandémie actuelle, les rhésus étaient utilisés en majorité par les équipes de neurosciences (20 à 30 macaques rhésus par an). Les chiffres pour les marmousets sont de l'ordre de 60 (Caen, Marseille, Toulouse) pour l'année 2018 mais dans un contexte international porteur, une montée en puissance de ce modèle est attendue pour les années à venir.

Au total, sur l'ensemble de la communauté, les statistiques montrent une utilisation annuelle avant 2020 de 20 à 40 rhésus, 200 à 300 cynomolgus, environ 10 à 20 babouins et environ 100 marmousets pour la recherche publique (données MESRI). Ces chiffres d'utilisation excluent a priori les réutilisations et ne concerne que les laboratoires du public. Les chiffres approchent les 500 cynomolgus si l'on inclut les CROs.

Seuls les babouins, les microcèbes et une partie des marmosets sont obtenus à partir d'élevages français. Tous les macaques et une partie des marmosets sont obtenus par importations (i.e. environ 80% des utilisations).

Fédération des laboratoires : le Groupement de Recherche CNRS *BioSimia*

Les équipes publiques de recherche utilisant des modèles PNH étant nombreuses et dispersées sur le territoire national, il a été décidé de lancer une opération de regroupement et de coopération. En 2016, le CNRS, en collaboration avec les nombreuses tutelles concernées, a créé le **Groupement de Recherche** (GDR) **BioSimia** qui fédère l'ensemble des équipes toutes disciplines confondues.

Environ 18 centres de recherches publiques, plateformes et infrastructures sont concernés. Ils sont affiliés au CEA, au CNRS, à l'Inserm, au Museum National d'Histoire Naturelle, et à plusieurs CHU et universités dans les grandes villes hébergeant équipes et plateformes (Paris, Lyon, Marseille, Grenoble, Toulouse, Bordeaux, Nantes, Montpellier, Strasbourg, Caen). Tous ont rejoint le GDR BioSimia qui compte à ce jour 250 personnels inscrits au profil de plus de 50 équipes ou départements de recherche.

Le GDR BioSimia a fédéré la communauté et initié les réflexions nécessaires à son évolution. Des évènements annuels ont réuni les différents domaines et permis d'évaluer l'ampleur des travaux de recherches, l'étendue des plateaux techniques et des infrastructures et d'identifier les problèmes qui touchent l'ensemble de la communauté.

Le GDR a lancé un ensemble de groupes de travail et de réflexion sur

- Les ressources,
- Les nouvelles technologies basées sur les virus,
- Des points d'applications des 3Rs,

et a engagé une réflexion et certaines actions directes sur les questions logistiques de partage des tissus biologiques et de constitution ou de réseautage de bio-banques.

Cela a permis notamment de produire une première publication (AFSTAL) de recommandations pour l'utilisation des protocoles de contrôle hydrique, travail co-mandaté par la CNEEA et destinée à la communauté de recherche et aux comités d'éthiques.

Un programme de soutien financier à des mini-projets orientés 3Rs a été engagé pour renforcer les relations inter-centres et le partage de compétences. Ce programme est inscrit dans une action plus générale de renforcer les liens entre structures quelles qu'elles soient, tous domaines confondus, et de promouvoir le partage de connaissances et de savoir-faire.

Le GDR a participé avec le GIRCOR et l'association de défense des animaux le GRAAL à l'établissement d'un partenariat entre les chercheurs et le Zoo Refuge de la Tanière près de Chartres afin de pouvoir offrir une retraite pour de petits groupes de singes bien socialisés dont l'euthanasie n'est pas scientifiquement requise³⁵.

Les différents points critiques abordés par le GDR bénéficieraient grandement d'une pérennisation du groupe, de la matérialisation du réseau de compétence et de structures qu'il englobe, et d'un soutien financier adéquat.

Soutien. Les EPST soutiennent les champs de la recherche sur modèles animaux et les recherches PNH en particulier et cela se traduit par une constance des recrutements de jeunes chercheurs dans les différents domaines, un soutien au GDR BioSimia, et un affichage évident des soutiens institutionnels. Toutefois, le soutien à ces compétences recrutées, le maintien et le développement des structures élaborées au fil des années nécessitent un investissement marqué et une stratégie nationale bien plus cohérents que ce qui est actuellement en place.

³⁵ M. Meunier. [Pourquoi nous cherchons une maison de retraite pour les singes de laboratoire](#). The Conversation. 2018

III. Risques et enjeux

Alors que les recherches impliquant les modèles animaux PNH se trouvent restreintes dans certains pays européens pour des raisons sociétales et politiques, la France a au contraire créé les conditions propres au développement de ce type de recherche, appelant aujourd'hui à la nécessité d'une structuration et à un investissement sur cette communauté. Le diagnostic est clair : la France a créé les conditions pour une recherche biomédicale de pointe compétitive au niveau mondial, mais la stagnation des investissements et l'absence de ligne politique scientifique et de stratégie forte font craindre un creusement des retards dans la compétition internationale et dans les capacités de développement sur des secteurs biomédicaux en pleine croissance au niveau mondial. Un des verrous stratégiques les plus importants concerne la gestion des ressources en PNH.

Un mouvement mondial et les retards Européens

La recherche biomédicale s'appuie depuis longtemps sur les modèles PNH, en immunologie, en infectiologie ou encore en neurosciences. Les USA ont les premiers structuré et financé sur le long terme un réseau d'infrastructures régionales, avec les *National Primate Research Centers*. Depuis 1961, les *National Institutes of Health* (NIH) soutiennent 7 grands centres régionaux s'appuyant sur des Institutions de recherche et des Universités mais partageant une vision nationale sur le contrôle des ressources et le développement scientifique et technologique³⁶. Ce système exemplaire a soutenu très activement pendant plus de soixante ans la recherche biomédicale aux USA. Plusieurs pays ont également investi dans des infrastructures nationales combinant le plus souvent production et exploration scientifique, comme le DPZ³⁷ en Allemagne, le BPRC³⁸ aux Pays-Bas ou encore le MRC au Royaume-Uni. La France possède une forte expertise scientifique, un tissu de sociétés de recherche contractuelle (CRO) spécialisées, quelques sites historiques pour la ressource (Strasbourg, Marseille) ou plus récents pour l'offre technologique (IDMIT, MIRCen) ainsi que des laboratoires d'excellence mais n'a jamais développé de stratégie nationale claire pour doter nos moyens de recherche fondamentale et biomédicale d'un soutien à long terme.

Les grands enjeux de la recherche biomédicale, en immunologie et maladies infectieuses (pathogènes émergents) et en neurosciences (pathologies neurologiques et psychiatriques) ainsi que la prise de conscience des limitations scientifiques et technologiques des modèles murins pour saisir la complexité du vivant et les mécanismes physiopathologiques des grandes maladies humaines ont conduit à une révolution autour des modèles PNH.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs pays ont initié des programmes majeurs autour des modèles PNH. A partir de 2003, la Chine a investi massivement dans des infrastructures

³⁶ <https://nprcresearch.org/primate/index.php>

³⁷ <https://www.dpz.eu/en/research.html>

³⁸ <https://www.bprc.nl/>

permettant l'accès à de larges colonies de macaques, construisant ainsi un outil stratégique décisif pour la recherche fondamentale, en neurosciences par exemple, ainsi que pour l'attractivité de la R&D pharmaceutique et biomédicale. L'investissement et une stratégie marquée ont permis de mettre à niveau aux meilleurs standards mondiaux les centres d'élevage de PNH, d'y associer des laboratoires de recherche, et finalement un grand nombre de CRO qui travaillent pour les entreprises pharmaceutiques et les laboratoires du monde entier³⁹. Le développement de grands centres de recherche mondialement reconnus (e.g. *Institute of Neuroscience*⁴⁰, Shanghai) dont une partie des recherches repose sur des structures d'élevage et d'hébergement hautement performantes est un exemple flagrant des efforts réalisés et des succès de cette stratégie; La stratégie nationale chinoise s'exprime notamment dans le *China Brain Project* (2016-2030) qui positionne le modèle PNH et les modèles transgéniques de maladies du système nerveux comme un des enjeux majeurs et qui se positionne explicitement en regard des déclin des recherches de ce type en Europe⁴¹. Les laboratoires chinois sont dorénavant en mesure de conduire des programmes de recherche de grande ampleur (sur le connectome et le synaptome du cerveau ; la production de plusieurs lignées transgéniques modèles de pathologies humaines comme la maladie de Huntington et l'Autisme) qui assureront à la Chine la maîtrise des modèles animaux innovants, des technologies (notamment en génie génétique et biologie moléculaire) et des données massives. Ils sont capables d'attirer des scientifiques de renom, en provenance d'abord des USA mais également dorénavant d'Europe. La Chine devient également capable d'attirer des entreprises pharmaceutiques autour de cette ressource. Ainsi, en 15 ans, la Chine qui était principalement productrice de PNH pour l'ensemble des pays de la planète, est aussi devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale grâce aux PNH.

Dans le même temps, le Japon a lancé son programme national BRAIN/Minds visant à promouvoir le singe marmouset comme un nouveau modèle animal pour l'exploration du système nerveux mais aussi pour la compréhension et la modélisation des pathologies humaines, notamment psychiatriques. Ce programme scientifique mais surtout technologique (conception de nouveaux vecteurs et outils d'édition génique, clonage, imagerie fonctionnelle, cartographie moléculaire et anatomo-fonctionnelle...) a entraîné une formidable accélération dans l'utilisation de ce nouveau modèle permettant (i) d'explorer des fonctions cognitives sociales difficilement modélisables chez le singe macaque⁴² et (ii) d'identifier et d'agir sur les mécanismes moléculaires de ces fonctions, sources de découvertes potentiellement transférables dans la conception de nouveaux médicaments en neurologie et en psychiatrie. Le Japon possède aussi des élevages spécifiques de macaques dits japonais (*Macaca fuscata*) à destination de la R&D publique japonaise.

Un mouvement international s'est mis en place pour encadrer et partager les avancées scientifiques et précliniques rapides engendrées par les recherches utilisant les modèles marmousets. Le consortium *MarmoHub* notamment, est né d'un consortium communautaire, conduit par les NIHs, pour soutenir et promouvoir le modèle marmouset dans la recherche

³⁹ ANIMAL RESEARCH IN A GLOBAL ENVIRONMENT MEETING THE CHALLENGES, Institute for Laboratory Animal Research Division on Earth and Life Studies, USA, Nov. 2011.

⁴⁰ Institute of Neuroscience <http://english.cebsit.cas.cn/>

⁴¹ Poo et al. (2016) *China Brain Project: Basic Neuroscience, Brain Diseases, and Brain-Inspired Computing*. Neuron

⁴² [Neurobiology: learning from marmosets \(Nature Methods\)](#)

biomédicale. Les différents instituts y compris le regroupement BRAIN Initiative ont publié, sous forme d'un livre blanc, les investissements stratégiques qui devraient être engagés sur les infrastructures des NIH pour maximiser le rôle des USA dans le recueil des avancées biomédicales permises grâce au modèle marmouset⁴³. Les points cruciaux et les verrous identifiés sont : 1. l'expansion des populations de marmousets aux États-Unis, 2. la gestion de la diversité génétique dans la population américaine de marmousets, 3. l'investissement dans le développement de technologies d'édition génétique, et 4. le soutien à la formation sur cette espèce.

Cette révolution mondiale conduit à plusieurs menaces pour la recherche en Europe et en France :

- La **raréfaction de la ressource** alors que l'utilisation des différentes espèces de PNH est en très forte augmentation depuis 10 ans pour répondre aux enjeux scientifiques et de développement réglementaire préclinique d'immunothérapies, de thérapies géniques ou de vaccins. Cette mise en tension s'est d'abord exprimée par une plus forte pression économique sur les équipes et les programmes de recherche, et par un allongement des délais d'accès. Avec la crise sanitaire et économique actuelle, elle conduit à une crise d'approvisionnement des grands pays utilisateurs (USA, Europe) qui ont délaissé la production nationale au profit d'une délocalisation et d'une externalisation de la production de la ressource.

- **Un décrochage technologique** alors que l'irruption des technologies les plus modernes d'exploration fonctionnelle (profilage moléculaire de différents types cellulaires, imagerie in vivo multi-échelles et multi-modales, développements des technologies "omics"), de manipulations génétiques (édition génique, transgénèse) ou encore d'interface cerveau-machines sont en train de s'adapter et de diffuser chez différents modèles PNH. Le risque est de perdre non seulement notre capacité à intégrer ces avancées mais à terme de dépendre uniquement des progrès réalisés à l'étranger.

- **Un décrochage scientifique**, nos équipes de recherche étant incapables de suivre l'accélération de la compétition internationale. A terme, notre attractivité sera menacée et nos scientifiques seront amenés à partir travailler à l'étranger notamment en Asie. On peut citer par exemple les difficultés à recruter et stabiliser de jeunes scientifiques d'excellence sur des disciplines comme la neuro-anatomie.

- A terme, l'ensemble de ces éléments conduit au **décrochage de compétitivité**, lorsque les infrastructures de recherche sont de dimensions insuffisantes pour répondre aux enjeux actuels. On peut citer comme exemple la conception d'une lignée transgénique chez le marmouset ou le rhesus ou un taux de succès de 1% implique de s'appuyer sur plusieurs dizaines de femelles et sur la répétition de dizaines de manipulations moléculaires sur des ovocytes. Ou encore comment développer et maîtriser les techniques d'opto- ou pharmacogénétiques en neurosciences ou tester des vaccins modernes requiert d'avoir accès à des infrastructures spécifiques (L2/L3/L4) avec du personnel qualifié et des animaux en nombre important pour assurer la reproductibilité scientifique. On peut également douter du maintien de notre capacité à assurer le développement et la validation toxicologique de nouveaux médicaments en l'absence d'une ressource suffisante pour les CRO et les groupes

⁴³www.marmohub.org : white-papers

pharmaceutiques. Par ailleurs, les spécificités des modèles PNH (dimension des infrastructures, spécificités vétérinaires, aspects éthiques et réglementaires) impliquent que les équipes publiques ou privées devront de plus en plus venir travailler sur les infrastructures ouvertes où sont hébergés les modèles animaux. L'obsolescence des infrastructures rendra impossible d'accueillir ces projets publics ou privés.

Quelques pays (USA, Allemagne, UK) ont anticipé les risques que cette révolution faisait courir à leur indépendance scientifique, technologique mais aussi économique. L'Angleterre est entièrement autonome dans la gestion des ressources PNH, ceci en particulier dans le cadre d'une politique et stratégie qui assure les meilleures conditions d'élevage et de bien-être des animaux de laboratoire. L'Allemagne a identifié récemment les problématiques de dépendance à l'Asie en termes de ressources et de compétences scientifiques, et industrielles. Des investissements à long terme ont été engagés et récemment amplifiés dans l'extension de centres de primatologie, notamment du DPZ (*Deutsches Primatenzentrum GmbH*) un institut de recherche indépendant qui apporte de multiples services à la communauté scientifique allemande. Cette réaction implique un soutien fédéral (DFG) et institutionnel (*Max-Planck Society*) massif pour des **ressources scientifiquement dirigées**. Aux USA, il existe une prise de conscience rapide sur la menace que fait courir d'une part la raréfaction de la ressource au niveau mondial et d'autre part un décrochage scientifique, notamment en immunologie (conception et validation des vaccins) ou en neurosciences (maîtrise de la transgénèse). Depuis 2018, une réflexion nationale est conduite par les NIH sur la stratégie à conduire, se basant notamment sur le retour à une production nationale suffisante et à une adaptation du modèle de financements⁴⁴. La crise COVID-19 a souligné non seulement le risque d'une raréfaction de la ressource mais également un sous-dimensionnement des infrastructures en infectiologie (notamment en laboratoires A3), ces deux facteurs entraînant actuellement un délai de plus de 18 mois pour lancer un nouveau projet sur le SARS-COV-2. Les USA ont engagé une politique ambitieuse pour surmonter ces difficultés structurelles. Sur le modèle marmouset par exemple, les NIH, via le réseau des NPRCs, vient d'allouer 4.9M\$ à deux Centres (Wisconsin et South-West) pour étendre les colonies d'animaux⁴⁵ et soutenir ainsi la recherche, notamment sur le cerveau.

Les enjeux des infrastructures et des ressources

Les modèles PNH sont au cœur de nombreux développements en biotechnologie et innovations thérapeutiques. Étant donné les progrès récents et en particulier l'accessibilité de technologies moléculaires jusque-là réservées aux modèles rongeurs ou non mammifères⁴⁶, ou le développement d'immunothérapies (type biologics) pour lesquelles les PNH sont très pertinents, l'utilisation des PNH est en forte croissance dans tous les grands pays acteurs en biotechnologie (**+16% en Europe** de 2015 à 2016 ; **+ 28% aux USA** entre 2014 et 2017). Les recrutements constants de jeunes chercheurs professionnels de l'utilisation des PNH, ainsi que l'engagement dans le développement de nouvelles approches biotechnologiques laissent

⁴⁴[NIH Report - Nonhuman Primate Evaluation and Analysis Part 2](#)

⁴⁵ [Wisconsin National Primate Research Center news](#)

⁴⁶ Belmonte et al. (2015) *Brains, Genes, and Primates*. Neuron.

prévoir un potentiel croissant d'utilisation des modèles PNH en France dans les décennies à venir.

La modernisation d'infrastructures technologiques suffisamment dimensionnées est un enjeu majeur pour plusieurs raisons, comme le montre l'exemple chinois. Tout d'abord, l'utilisation des modèles PNH est beaucoup plus contraignante que pour les autres modèles, pour des raisons techniques, vétérinaires mais aussi de bien-être animal et d'éthique. Ces contraintes se sont amplifiées avec l'arrivée des modèles génétiquement modifiés, accélérant le besoin de concentrer les ressources scientifiquement dirigées sur des infrastructures ouvertes, pouvant accueillir des projets d'équipes extérieures avec les plus hauts standards. De plus, les approches d'ingénierie génétique et de clonage nécessitent de grandes colonies d'animaux (notamment marmousets) pour espérer un rendement significatif, en s'appuyant sur des lignées génétiquement caractérisées et maîtrisées. La stratégie mise en œuvre en Chine mais également en Allemagne ou aux USA est le développement de lignées transgéniques, leur maintien sur une infrastructure technologique et sa valorisation par l'accès sur site des équipes de recherche. Enfin, le développement de nouvelles technologies (opto/pharmacogénétique, interfaces cerveau-machine) mais aussi le test de nouveaux médicaments implique des phases de validation sur un nombre suffisant d'animaux et de combiner des approches technologiques variées pour l'exploration fonctionnelle du moléculaire à la physiologie et la cognition. Citons par exemple les travaux sur les bases moléculaires et neurales des comportements sociaux qui impliquent le maintien de groupes familiaux (marmousets) ou sociaux (macaques) durant toute une expérimentation combinant mesures physiologiques en télémétrie, analyse automatique du comportement, de la cognition, et suivi de biomarqueurs. En recherche préclinique, un seul essai réglementaire classique, qu'il soit de courte ou long terme (entre quelques semaines et quelques mois), nécessite le suivi quotidien d'une trentaine d'animaux.

En dehors des infrastructures **IDMIT** et **MirGen**, la France souffre d'un retard dans la construction d'un réseau d'infrastructures technologiques dédiées aux modèles PNH, capables de mailler le territoire en appui des équipes de recherche et de porter des projets d'envergure nationale et internationale. Ces infrastructures de recherche performantes et modernes doivent regrouper des moyens techniques et des compétences difficiles à stabiliser sur des structures de recherche classiques. Elles doivent être suffisamment dimensionnées et concentrées pour (i) accompagner les évolutions technologiques, autour de plateaux techniques performants, (ii) diffuser ces innovations vers les laboratoires et équipes et enfin (iii) accueillir de façon temporaire des équipes nationales ou internationales le temps de la conduite d'un projet scientifique. Encore plus que pour les autres modèles animaux, la logique mise en œuvre au niveau international est la complémentarité entre les moyens de laboratoire, s'appuyant sur des petites colonies et ceux d'un nombre limité d'infrastructures technologiques accueillant des grandes colonies et des expertises technologiques de pointes. La France dispose d'un très fort potentiel scientifique, essentiellement structuré autour des laboratoires de recherche. Elle pourrait donc rapidement tirer parti d'un réseau concentré d'infrastructures dédiées aux PNH. De plus, les entreprises de biotechnologies sont en attente d'un tel réseau.

Le problème central des ressources en France

Les recherches des laboratoires français impliquent principalement les modèles macaques, et en second lieu les modèles marmousets, microcèbes et babouins. En 2020 seuls les babouins (**Station de Primatologie** de Rousset sur Arc, CNRS) et les microcèbes (**Brunoy**,

CNRS, MNHN) sont accessibles sur des stations d'élevage français. Un effort particulier est actuellement produit par la communauté pour organiser l'élevage de marmousets en particulier par le développement du MPRC à Marseille (CNRS, Univ Marseille) et sur les centres de CYCERON, Toulouse et Strasbourg. La production de macaques rhésus par les stations de Rousset-sur-Arc et de Strasbourg est minimale depuis 2019 en raison de difficultés de production sur le long terme et faute d'une structuration des demandes au niveau national.

La majorité des recherches françaises est dépendante de l'importation, via des entreprises comme Hartelust (Netherlands), BioPrim (France) ou SILABE (France), d'animaux en provenance de grands centres d'élevage officiant en Asie (Chine, Vietnam), à l'île Maurice, ou aux Barbades par exemple.

La **crise COVID-19** a montré de façon stupéfiante la fragilité du système. La fermeture des transports aériens avec la Chine dès janvier et février 2020, puis avec d'autres pays, a stoppé net l'exportation des PNH. Or, comme pour les crises liées aux SARS-COV et MERS-COV, les PNH et notamment les macaques rhésus et cynomolgus ou le singe vert, ont rapidement été identifiés comme des modèles centraux pour l'étude de la pathologie et de ses potentielles thérapies⁴⁷. Ils sont de fait au centre des validations précliniques pour le développement de vaccins. IDMIT, structure au front de la réponse stratégique sanitaire française, a utilisé environ 100 macaques cynomolgus et rhésus depuis le début de crise et a atteint la pénurie en macaque rhésus en Mars 2020. IDMIT a dû faire un appel à l'ensemble des laboratoires français et européens pour trouver en urgence 30 macaques dans le cadre des recherches sur le SARS-COV2. Ces macaques ayant des caractéristiques et des origines diverses constituaient un échantillon hétérogène difficile à exploiter scientifiquement. Cet exemple criant est révélateur de la vulnérabilité de la filière d'approvisionnement en PNH en France.

Producteurs. L'Asie, et particulièrement la Chine, est devenue le fournisseur incontournable de PNH pour l'Europe et l'Amérique du Nord, et le seul fournisseur pour l'espèce macaque rhésus. L'Île Maurice reste un acteur de premier plan pour l'espèce macaque cynomolgus (*M. fascicularis*), mais sa production est régulièrement phagocytée par les États-Unis au détriment des laboratoires français. Les grandes CRO américaines, leaders mondiales, ont des accords négociés sur plusieurs années avec les élevages et à ce titre préemptent quasiment toute la production de PNH de l'île Maurice. La compétition à l'achat avec les grandes puissances comme les États-Unis est ainsi un problème majeur récurrent qui prend toute son ampleur en cas de crise. Ces pressions entraînent une augmentation naturelle de la valeur d'achat des animaux et un abaissement de l'adéquation des animaux aux programmes de recherches (en âge et en poids).

L'approvisionnement en animaux dans ces conditions est risqué d'un point de vue stratégique et scientifique, et très coûteux. Les grands laboratoires comme IDMIT et MIRGen doivent anticiper de plusieurs années la réservation des animaux (cas avec l'île Maurice) car l'approvisionnement en animaux d'âge mature requis pour les recherches ne peut se faire sur l'instant. Le coût des animaux réservés inclut donc l'hébergement le temps de la pré-réservation, de 1 à 2 années, au tarif de 4 euros par jour par animal (surcoût estimé pour 100 animaux réservés 2 ans à l'avance : 290 000 euros). Pour les plus petits laboratoires la situation est critique et repose sur la mise en place de solutions ad hoc de dernier recours.

⁴⁷ Genzel et al.(2020) *How the COVID-19 pandemic highlights the necessity of animal research*. Current Biology.

Transporteurs et exportations. Ce modèle d'approvisionnement repose par ailleurs sur la capacité des éleveurs à exporter les animaux. Actuellement seules quelques rares compagnies aériennes cargo (e.g. Air France, Air China Cargo) transportent des animaux sur l'ensemble de la planète. Ces compagnies ont résisté aux pressions qui ont entraîné la défection des autres grandes compagnies internationales. Les entreprises cargo sont, de fait, dépendantes de la volonté des entités exportatrices d'ouvrir le transport. La situation en septembre 2020 illustre le problème : alors que les transports aériens ont repris, et notamment l'exportation de macaques cynomolgus venant du Vietnam ou de l'île Maurice, les entreprises chinoises n'ouvrent pas l'export prétextant une situation sanitaire préoccupante en Europe. Dans un contexte où la Chine reste un acteur majeur de la production et de la recherche biomédicale, et où la production d'un vaccin contre la COVID-19 devient un atout politique et économique international, maintenir cette fermeture prend une signification toute particulière.

Acheteurs, laboratoires. Les laboratoires français se fournissent principalement par l'intermédiaire d'importateurs qui connaissent bien les filières de producteurs et transporteurs. Toutefois les problématiques d'exportations et de compétition susmentionnées imposent des contraintes fortes sur le flux des achats du point de vue des équipes de recherche. En effet il est difficile d'acquérir peu d'animaux (souvent les demandes d'équipes en neurosciences sont de 2 à 6 animaux maximum) pour une seule équipe. Le regroupement des commandes ou l'association des commandes à d'autres au niveau des importateurs, est donc obligatoire pour assurer une importation faisable et à prix raisonnable.

Regrouper les commandes nationales et importer les animaux par grandes quantités (plusieurs dizaines voire centaines) est donc une solution incontournable à court et moyen termes, mais cela est actuellement impossible car aucune structure ne peut, en l'état, accueillir de telles importations simultanées et héberger les animaux en attente d'intégration dans les laboratoires, et encore moins si l'on considère les besoins des CRO.

Les pays Européens sont tous impactés par les problèmes d'importation de macaques. Les centres nationaux tels que BPRC (Hollande), DPZ (Allemagne) ou MRC (Royaume Unis) sont actuellement en position limite, en élevant suffisamment pour leurs laboratoires nationaux⁴⁸. Les projets d'agrandissement (DPZ) sont prévus pour des projets locaux. Dans l'état actuel, il est donc impossible pour les laboratoires Français de pallier le problème des ressources grâce à ces centres. Les pays Européens qui n'ont pas de ressource PNH nationale suivent les mêmes voies d'approvisionnement que les laboratoires français, i.e. par l'importation. Un sondage informel auprès de laboratoires de neurosciences en Belgique, Espagne, Allemagne et Italie, montrent que les laboratoires seraient effectivement disposés à acheter les animaux en Europe (éventuellement en France) si cela était possible et si les tarifs étaient compétitifs. De fait, l'approvisionnement en Europe résoudrait les problèmes de dépendance, de transport, ainsi que certains aspects éthiques liés aux transports et au suivi du bien-être animal en élevage.

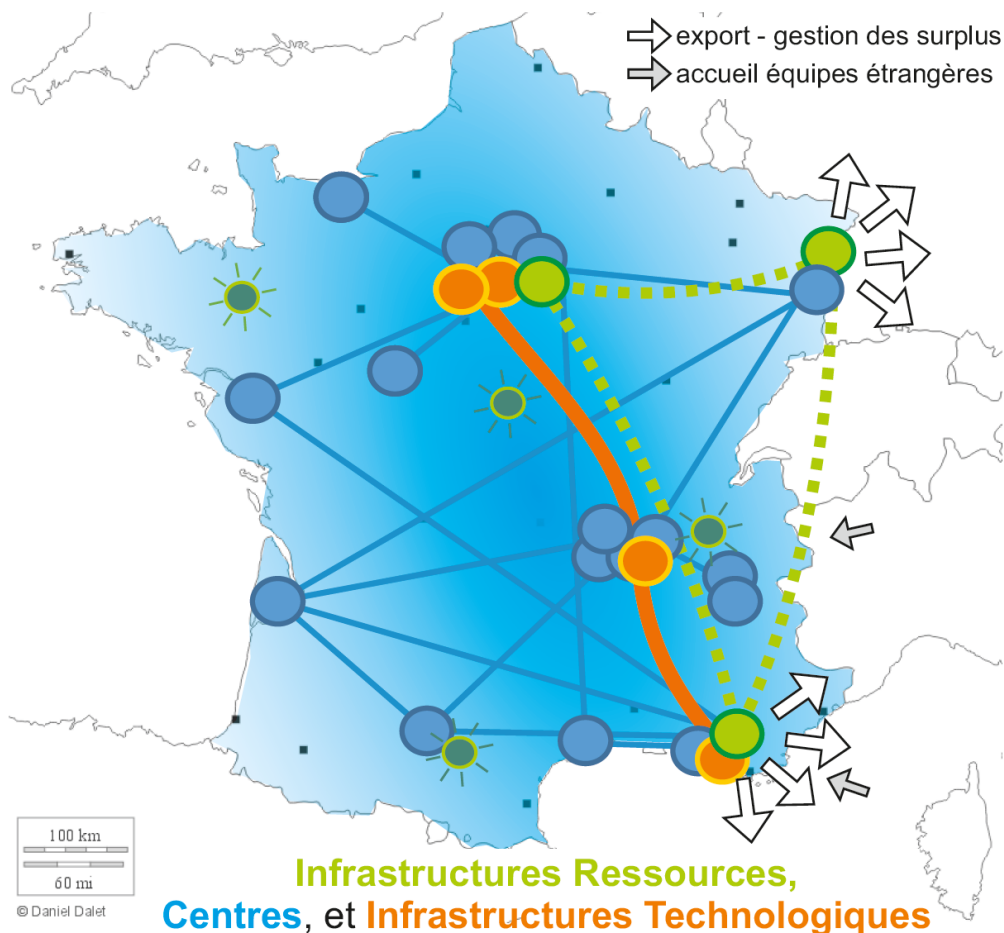
Les tensions sur l'importation dépassent évidemment le cadre des laboratoires publics. Les grandes entreprises pharmaceutiques et surtout leurs sous-traitants CRO subissent l'effet de la pénurie et de la compétition internationale.

⁴⁸ Informations fournies par les responsables de ces centres.

IV. Propositions stratégiques

Un plan stratégique national pour la recherche chez les PNH

Le diagnostic de l'état de la recherche biomédicale PNH en France démontre le besoin d'actions massives et dynamiques, et qui bénéficieraient des compétences et potentiels existants. Cela passe en particulier par la matérialisation d'un réseau national d'infrastructures ressources et technologiques permettant de développer des projets à long terme dans les domaines hautement stratégiques et innovateurs, et sur lequel pourra s'appuyer l'ensemble des centres de recherche français. La stratégie visera notamment à créer les conditions d'indépendance en ressources sur les modèles PNH les plus cruciaux en pharmacologie, immunologie, virologie et neurosciences.



Plan national axé sur les infrastructures ressources (Brunoy, Strasbourg, Rousset-sur-Arc) et les infrastructures technologiques qui contribuent à renforcer le réseau national BioSimia en assurant les ressources scientifiques et en proposant des plateformes technologiques de haut niveau, ancrées sur un axe Paris - Lyon - Marseille, et ouvertes aux centres français et Européens et aux partenariats publics-privés.

La stratégie proposée repose sur l'élaboration d'un réseau national d'infrastructures ressources et technologiques. Ce réseau, qui tire parti des expertises et dispositions actuelles, permettrait de rationaliser et de maîtriser l'accès aux modèles PNH ayant des caractéristiques (en âge et espèces) adaptées aux recherches. Les infrastructures d'élevage existantes (Rousset sur Arc, SILABE, Brunoy) s'articuleraient étroitement avec un réseau d'infrastructures technologiques (Paris, Lyon, Marseille) qui bénéficieraient de ressources locales scientifiquement ciblées, ainsi qu'au tissu de sociétés privées. Le réseau d'infrastructure contribuerait à la rationalisation de l'utilisation des modèles PNH et permettraient à l'ensemble des centres de recherche Français de développer des projets scientifiques compétitifs grâce à des outils de recherche performants.

Les infrastructures entraîneront une solidification du réseau national des centres et plateformes de recherche PNH. La structuration nationale permettra de gérer efficacement les problèmes de flux d'animaux (achats, retraites, gestion des surplus, etc.), d'améliorer les offres de formations, et d'augmenter les capacités de développement de projets de recherche d'envergure. La formation d'un réseau national ancré sur les infrastructures permettra notamment d'assurer les liaisons scientifiques, technologiques et de formations entre tous les centres y compris ceux de moindre taille. Finalement la structuration nationale repositionnera avantageusement la recherche biomédicale PNH française dans le paysage européen.

La suite du document précise les éléments structurels et les étapes nécessaires à la mise en place de cette très grande infrastructure nationale.

LES 3 PILIERS D'UNE STRATEGIE NATIONALE D'INVESTISSEMENTS

1. Mise en place d'un Réseau National d'Infrastructures capable de structurer l'offre technologique en phase avec la gestion de la ressource (gestion prévisionnelle des colonies, suivi génétique, banques de tissus et produits biologiques sur différentes espèces). Ce réseau permettra l'accélération de la structuration d'une communauté scientifique stratégique en recherche biomédicale, améliorera sa coordination avec les autres infrastructures de recherche, inscrira les modèles PNH dans la Stratégie Nationale de la Recherche. Cette structuration permettra à la France de mieux s'inscrire et peser dans la structuration de la recherche au niveau Européen et International.

2. La modernisation et la montée en puissance des infrastructures "ressources".

L'enjeu est d'organiser un réseau national de 3 Centres de Ressources Biologiques (Marseille, Strasbourg, Brunoy) afin d'optimiser la gestion des différentes espèces, en fonction de la demande scientifique et des évolutions sur le marché international. La création d'un guichet unique permettra une meilleure gestion à long-terme des ressources (colonies, tissus biologiques) pour chacune des espèces de PNH.

3. La modernisation et la montée en puissance de grandes infrastructures "technologiques" régionales.

L'enjeu est de construire un réseau de 3 grands Centre technologiques (Paris, Lyon, Marseille) capables de répondre aux enjeux scientifiques modernes (maladies infectieuses, transgénèses, modélisation des maladies neurologiques et psychiatriques) avec des moyens avancés d'exploration fonctionnelle et d'appuyer la compétitivité des équipes de recherche maillant le territoire national.

1. Retrouver une indépendance en ressources

La dépendance de la France, et plus largement de l'Europe, aux ressources extra-européennes, apparaît aujourd'hui comme une voie sans issue, impactant la souveraineté des pays dans le secteur de la santé, du développement biomédical, de la défense, et dans la réponse aux crises sanitaires. La pandémie COVID-19 a déclenché dès sa déclaration une fermeture immédiate des transports aériens et un arrêt des importations de macaques qui freinent totalement les recherches sur le SARS-COV-2 et sur le développement en urgence de thérapies, laissant le pays dépendant des développements effectués à l'étranger et en particulier en Asie. Au-delà de l'impact direct sur la recherche SARS-COV-2, cette situation entraîne également le blocage de plusieurs projets scientifiques chez le PNH ayant reçu des financements nationaux ou européens, impactant fortement les travaux de nombreux chercheurs, étudiants et techniciens. Au jour de rédaction de ce document, les exportations sont toujours à l'arrêt pour les macaques rhésus et la montée en puissance de l'utilisation des macaques cynomolgus par les entreprises et grandes puissances internationales rend leur accessibilité très incertaine.

- **Reconstruire une ressource stratégique nationale.**

Afin de pallier ces problèmes, il est proposé de reprendre en main les élevages critiques, en totalité ou en partie selon les espèces concernées, et selon un plan permettant une transition viable entre l'état actuel et un objectif de maîtrise des ressources PNH. 3 espèces sont actuellement critiques car à la fois non élevées (ou peu) en France et fortement impliquées dans la recherche et le développement : macaque cynomolgus, macaque rhésus, et marmouset. Ceci représente environ 80% des utilisations de PNH en France. 2 espèces dont l'élevage Français est stabilisé depuis longtemps sont aussi considérées (*voir encadré*).

- **Rationaliser le fonctionnement des ressources nationales.**

L'implémentation d'un plan national requiert un **phasage** des opérations pour permettre la résolution immédiate des pénuries tout en enclenchant la mise en place d'élevages pérennes. Cela nécessite d'engager des investissements pour assurer la pérennité et la bonne gestion des élevages existants, et par ailleurs des modifications des relations d'offres et de demandes entre laboratoires et stations d'élevage.

1. En premier lieu, il est indispensable de **répondre en urgence à la pénurie de macaques rhésus** et d'assurer la mise en place d'une ressource nationale pérenne.

2. En second lieu il est nécessaire de **répondre rapidement à l'insécurité de l'accès aux ressources** en engageant la restructuration des infrastructures ressources concernant l'élevage et l'hébergement de macaques rhésus et cynomolgus. Ces infrastructures "ressources" doivent s'appuyer sur les infrastructures existantes à Rousset-sur-Arc et Strasbourg. En particulier, par sa réserve foncière (18ha), sa situation géographique protégée sur un site sécurisé tout en restant à proximité d'un des grands pôles scientifiques français et son parc immobilier existant, la **Station de Primatologie** (UPS846, CNRS) de Rousset-sur-Arc (Bouches du Rhône) offre une opportunité unique de mettre en place rapidement une "ressource PNH stratégique nationale" sur certaines espèces (macaques rhésus, marmousets,

babouins, ou cynomolgus). Ceci implique des investissements immobiliers rapides (réorganisation et extension des zones de stabulation, adaptation des infrastructures sanitaires et sécurisation...) ainsi qu'un renforcement du personnel.

Même s'il paraît rationnel de centraliser la production et la gestion des espèces sur une seule infrastructure d'élevage, une stratégie déployée sur les différents centres existants (**Station de Primatologie** à Rousset-sur-Arc et **SILABE** à Strasbourg) permettrait une solution plus rapide et plus sécurisée. En effet la centralisation entraîne une fragilité de fonctionnement pour l'ensemble du système en cas de problème, par exemple problèmes sanitaires entraînant la fermeture temporaire des structures et donc la rupture totale des approvisionnements. La modernisation du site de **SdP** (Rousset-sur-Arc) doit donc être pensée en complémentarité avec les capacités de stabulation et de production de **SILABE** (Strasbourg) qui sur 7ha possède des infrastructures immobilières pour l'hébergement de macaques (rhésus, cynomolgus) et de marmousets, en lien étroit avec les structures d'importation (Asie, Maurice).

3. Enfin il est nécessaire de **mettre en place des ressources locales** scientifiquement orientées et répondant aux besoins de projets scientifiques d'envergure (neurodéveloppement et cognition sociale, modèles transgéniques) en particulier sur les modèles rhésus (à Lyon par exemple) et marmousets.

Concernant le modèle émergent du marmouset, il existe actuellement plusieurs élevages de petites dimensions (**SILABE** : 25 groupes de reproduction, **SdP** : 10 groupes de reproduction) ainsi que des colonies parfois autosuffisantes dans les laboratoires (par exemple **CerCO** à Toulouse, **Cyceron** à Caen : 65 individus, 10 couples de reproduction). Le modèle économique autour de ces animaux est fortement fluctuant étant donnée la demande mondiale mais aussi la facilité d'exploitation de petites colonies au sein d'animaleries expérimentales. Il donc est indispensable de rapidement définir une stratégie nationale autour de deux objectifs: (i) une production d'animaux suffisante pour approvisionner les laboratoires français ou étranger conduisant des recherches sur le singe marmouset, en s'appuyant sur les structures comme **SILABE** ayant déjà une production importante et (ii) une production de lignées génétiquement contrôlées de taille suffisante (environ 500-1000) pour accueillir des projets de recherche sur les infrastructures de recherche, notamment sur l'infrastructure **MPRC** à Marseille.

PRECONISATIONS

Les objectifs pour la gestion des ressources

Retrouver l'autonomie des ressources en rhésus, cynomolgus et marmousets nécessite de maîtriser leur élevage en France. Les estimations faites par le GDR BioSimia des besoins nationaux, tous champs disciplinaires confondus, étaient en 2019 de 20 à 40 macaques rhésus, 200 à 300 macaques cynomolgus, environ 10 à 20 babouins et d'une centaine de marmousets.

La reconstruction d'une ressource nationale nécessite : (1) de répondre de façon urgente à la pénurie complète actuelle de macaques rhésus, (2) d'engager la mise en place d'élevage nationaux de macaques rhésus et cynomolgus, (3) d'organiser la production nationale de marmousets et enfin (4) de pérenniser un système national cohérent d'approvisionnement.

- Pour les RHESUS : multiplier par 2 et remettre en condition les hébergements de la **station SdP de Rousset-sur-Arc** qui était dédiés à l'élevage des macaques rhesus. Une production de 40 macaques rhesus par an nécessiterait à minima 10 – 12 groupes reproducteurs de 10 animaux (1 mâle, 9 femelles) = 100 animaux reproducteurs.
- Pour les CYNOMOLGUS : mettre en place un modèle mixte d'élevage français et d'importations par les stations de primatologie. Cela peut impliquer d'une part la station **SILABE** en dédiant 50% de l'hébergement actuel, soit 10 pièces i.e. 250 individus, à l'élevage. Ceci permettrait d'assurer jusqu'à 100 animaux sur le territoire français et de répondre aux besoins restants grâce à un flux d'importation (environ 150 à 200 animaux selon les projets). Cette approche nécessite de revoir l'organisation, la logistique et une partie de l'infrastructure de SILABE pour développer l'activité d'élevage dédiée aux laboratoires français tout en maintenant les activités d'import/export et de service déjà en place (voir ci-dessous *Rationaliser le fonctionnement des ressources nationales*). Un second élevage peut aussi être envisagé à **Rousset-sur-Arc** pour sécuriser l'approvisionnement en cas de problème. La mise en place de nouveaux espaces d'élevage serait nécessaire. La solution privilégiée doit aussi inclure la **SARL Bioprim** en répartissant les rôles sur les imports et les hébergements.
- Pour les MARMOUSETS : organiser et rationaliser les élevages existants pour assurer la production d'individus à partir de 1000 individus pour fournir les laboratoires et engager des projets nécessitant de grandes cohortes. Actuellement, les marmousets sont très chers à l'import (5 k€) et difficiles à trouver. Il existe actuellement 4 colonies de marmousets (SILABE, CYCERON, CERCO, INT) dont la gestion organisée et la coordination pourraient permettre, au moins dans un premier temps, de pourvoir aux besoins locaux et nationaux. L'enjeu spécifique est le contrôle de la variabilité génétique pour permettre de déployer les techniques de biologie moléculaire et de transgénése et donc les élevages doivent rester au plus proche des infrastructures technologiques.
- L'élevage des BABOUINS, seule ressource PNH pour laquelle la France est indépendante, devra faire l'objet d'une réévaluation précise pour estimer son adéquation avec les besoins les plus critiques de la communauté scientifique.
- L'élevage des MICROCEBES, actuellement centralisé sur la plateforme expérimentale de Brunoy, doit être maintenu et soutenu pour modernisation.

Il faudra s'assurer de l'adéquation des **rôles joués par les différents acteurs publics et privés**, en évitant les problèmes de concurrence déloyale qui pourraient émerger de montages public-privé en lien avec des activités de services vers le secteur pharmaceutique, ceci notamment afin de préserver l'activité des **CRO françaises**. Celles-ci doivent donc être intégrées au montage du plan national.

- **Organiser la complémentarité entre production et importation**

Dans la stratégie d'indépendance nationale, **SILABE** pourrait se concentrer sur la mise en place de groupes de reproduction pour le macaque cynomolgus d'origine mauricienne. En parallèle et dans une phase de transition, les canaux d'approvisionnement actuels doivent être maintenus dans la mesure du possible afin de compléter les besoins de la communauté scientifique. La plateforme SILABE ainsi que la SARL Bioprim disposent de plusieurs accords de partenariat avec des acteurs mondiaux du domaine (éleveurs, CRO, industries pharmaceutiques). Ces partenaires devront être sollicités pour fournir les effectifs nécessaires à la mise en place des groupes de reproduction. La station de **Rousset-sur-Arc** pourrait compléter l'élevage national de macaque cynomolgus offrant ainsi un deuxième site couvrant

les besoins nationaux et permettant un réseau capable de maintenir son activité en cas de problème sur l'un des sites.

Ce modèle mixte entre élevage et importation de lots garantit l'accès au modèle PNH cynomolgus. Une autonomie sur la production des besoins nationaux répondrait à plusieurs contraintes, à savoir *(i)* un circuit court national pour l'accès au modèle; *(ii)* un statut sanitaire des animaux mieux contrôlé, *(iii)* des pratiques d'élevage plus encadrées et couvertes par une réglementation plus stricte et soucieuse du bien-être animal, *(iv)* la limitation des importations à partir des pays sources (pénibilité des transferts, difficultés d'organisation, disponibilité des vols...) et enfin *(v)* bénéficier à terme d'un accès à des animaux matures sortis des groupes de reproduction

- **Optimiser la gestion de la ressource et la demande pluriannuelle**

En parallèle, il s'agit de **résoudre des questions structurelles et organisationnelles de production et d'utilisation des ressources**. Il est important de sortir d'une situation où chaque équipe commande pour importation, individuellement et sans contrainte temporelle. Ce mode de fonctionnement est délétère pour la gestion des ressources et ne sera plus viable à court terme étant donnée la difficulté des achats. Cela concerne en particulier l'utilisation des modèles macaques. Une solution pérenne consisterait donc à **centraliser les commandes** sur un seul interlocuteur accessible à toutes les structures concernées, comprenant éventuellement les CRO françaises. Ce modèle a été adopté avec succès en Angleterre.

La pérennité des infrastructures ressources doit s'appuyer sur l'**assurance d'un flux de demandes** venant de la communauté. L'engagement de cette communauté à utiliser en priorité les infrastructures françaises désignées est donc un élément clé dans cette opération. Obtenir cet engagement ne sera toutefois possible que si le modèle économique retenu permet de garder des coûts d'achat supportables par les équipes de recherche (voir 4. *Construire un modèle économique pérenne autour d'un investissement stratégique*).

Étant données la dispersion et l'hétérogénéité des besoins, en quantité, fréquence ou qualité (âge, poids, groupes, espèces) il semble important que les différents EPST soient parties prenantes du soutien financier et de la gestion du ou des centres de production. Une coordination en réseau des différentes structures d'élevage est grandement souhaitable.

Il sera bénéfique de travailler à la coordination entre les centres d'élevages et d'expérimentations pour établir une meilleure communication et une collaboration pour, par exemple, la présélection possible des animaux en fonction des besoins de certains projets de recherche (entraînement préalable, etc.). Il sera aussi fondamental d'assurer la pérennité des groupes de reproduction en termes de **diversité génétique**, autre élément crucial pour les besoins de la recherche biomédicale.

La question des **surplus** doit être intégrée dans l'élaboration des solutions et dans le modèle économique. Les contacts pris par BioSimia avec des laboratoires européens en Allemagne (DPZ), Belgique (KU Leuven), Espagne (*Univ. Auton. Madrid*) et Italie (Univ Roma) montrent que les problèmes sont identiques dans ces pays et qu'ils seraient disposés à acquérir des macaques rhesus en France. Par ailleurs, les potentiels surplus d'autres espèces pourraient

être gérés en coordination avec l'activité d'import-export-services de SILABE ou d'autres entreprises privées françaises.

- *Anticiper une stratégie Européenne.*

A terme, il est souhaitable qu'une coordination s'établisse au niveau **Européen**. Les bénéfices d'une telle coordination se retrouveront sur la gestion des différentes espèces, sur la sécurisation des approvisionnements en cas de crise, sur le partage des compétences et le renforcement et l'uniformisation des formations techniques. Face aux enjeux de la maîtrise de la variabilité génétique des colonies d'une part et de la construction de lignées transgéniques d'autre part, il est indispensable de mettre sur pied une stratégie Européenne sur une ressource scientifiquement dirigée.

La mise en place d'un réseau français d'infrastructures ressources nationales permettra d'engager plus efficacement des actions de coopération à l'échelle de l'Europe, notamment avec l'Allemagne et la Hollande. A l'inverse, d'autres pays Européens luttant actuellement pour préserver leurs compétences en primatologie, comme l'Italie, l'Espagne ou la Belgique, pourraient s'appuyer sur les infrastructures françaises. La France a un rôle majeur à jouer en Europe mais doit pour cela se doter d'outils stratégiques et d'une politique scientifique forte.

IMPLEMENTATION

3 phases pour construire une ressource nationale stratégique

Ces 3 phases reposent sur les compétences en élevage PNH multi-espèces déjà présentes sur les stations de primatologie de Strasbourg (SILABE) et de Rousset-sur-Arc (SdP). Pour le marmouset, les sites seront définis dans le cadre d'une politique nationale d'infrastructures technologiques. De plus les liens existants, grâce notamment au précédent réseau EU-PRIM, avec les centres d'élevages européens (au Royaume Unis, en Hollande et en Allemagne) permettront de bénéficier d'expertises supplémentaires et d'assurer la bonne conduite des élevages. Un effort supplémentaire sur la formation et le développement de compétences en élevage et reproduction serait bénéfique.

Phase 1 : Une réponse immédiate à la pénurie (2020-2022)

- Investir dans l'import de grands groupes de macaques pour répondre à la demande pressante actuelle en **macaques rhésus** (au 7/10/2020 la demande centralisée par BioSimia porte sur 57 rhésus) et en profiter pour initier une partie de l'élevage sur Rousset-sur-Arc sur les bâtiments existants. Une commande d'ampleur (environ 100-120 individus) permettrait d'abaisser le coût et de convaincre les exportateurs. A ce jour la seule possibilité est un contact avec l'Amérique du nord, mais d'autres solutions sont recherchées. L'import en provenance du Royaume Unis de quelques individus, *uniquement* dans un objectif d'élevage, est aussi possible (contact avec le centre MRC). Ceci implique un Investissement **urgent**

Phase 2: La transition vers l'autonomie (2021-2025)

- Investir dès 2021 sur les infrastructures de Rousset-sur-Arc et SILABE pour permettre les élevages complets respectivement de macaques rhésus et de cynomolgus et de marmousets. Ceci comprend l'extension des espaces d'élevage et la rénovation des structures existantes.
- Importer les animaux nécessaires à la constitution des groupes de reproduction finaux sur les deux infrastructures ressources. La taille cible des colonies est :
 - *Cynomolgus* : 250 individus reproducteurs qui, en parallèle de l'importation continu de cynomolgus de Maurice, permettraient d'engager la transition vers un modèle mixte (élevage/import).
 - *Rhésus* : 100 individus reproducteurs à SdP (Rousset-sur-Arc) soit environ 60 nouveaux individus en complément de la phase 1.
 - *Marmousets* : atteindre une ressource d'environ 1000 animaux sur différents sites de production

Phase 3. Pérennisation d'une ressource nationale stratégique et constitution de ressources scientifiquement dirigées (2021-2035)

- ° Organiser le réseau national pour la gestion des ressources, de l'offre et de la demande. Création d'un guichet unique.
- ° Mise en place de ressources adaptées aux études neurocognitives et neurodéveloppementales
- ° Coordination des élevages Marmouset et production de lignées génétiquement contrôlés et phénotypiquement caractérisés.
- ° Optimisation de la ressource nationale stratégique en fonction des évolutions scientifiques, des besoins entre les différentes espèces, dans une perspective Européenne

2. Renforcer les infrastructures technologiques pour la recherche sur les PNH

2.1 Les atouts de la France

La France possède une expertise historique en recherche fondamentale et biomédicale sur les modèles PNH comme le montre le grand nombre d'équipes travaillant sur ces modèles dans les grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, CEA) et nos universités. Le recrutement de jeunes chercheurs est soutenu depuis de nombreuses années, démontrant l'attractivité de notre pays et notre capacité à répondre aux grands enjeux scientifiques, médicaux et industriels de demain. La France possède des atouts qui sont notamment :

- Des compétences fortes dans les technologies moléculaires nécessaires à la production de modèles transgéniques de pathologies humaines : clonage, édition génétique (CRISPR-Cas9), transgénèse.
- Une expertise historique dans l'utilisation des modèles primates de pathologies humaines, particulièrement en neurosciences, pour évaluer l'efficacité thérapeutique de nouvelles stratégies ou pour valider de nouvelles technologies translationnelles.
- Une expertise internationalement reconnue sur l'étude comparative du développement cérébral et des bases biologiques de la cognition, des comportements sociaux et de leurs pathologies afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques
- Un potentiel interdisciplinaire (biologie, mathématiques appliquées, intelligence artificielle) fort et pouvant jouer un rôle majeur dans le développement et la validation de neuro-technologies pour l'utilisation ou le contrôle des réseaux neuronaux en neurologie et psychiatrie (interfaces cerveau-machine ; stimulations cérébrales profondes ; rétines artificielles)
- Des compétences autour de nouvelles approches de la biologie du vieillissement et des pathologies associées, en utilisant des modèles animaux émergents (microcèbes, marmousets)
- Une forte expertise sur l'identification et la modélisation des mécanismes inflammatoires ou des nouveaux pathogènes

Outre son réseau de laboratoires de recherche publics et privés, la France ne part pas démunie pour répondre à ces enjeux :

- Au niveau de la ressource, il existe des structures de production et de stabulation de colonies (Rousset-sur-Arc et Strasbourg notamment) qui possèdent un foncier important (15 et 7 hectares, respectivement) sur des sites sécurisés ainsi qu'un personnel compétent.
- Au niveau technologique, il existe en Ile-de-France, deux infrastructures modernes et dédiées (**IDMIT**; **MIRGen**) pouvant accueillir des programmes de recherche et de services sur des domaines spécifiques (immunologie, maladies neurodégénératives). Autour des deux autres grands pôles régionaux (Marseille, Lyon), il existe des réseaux de compétences, de plateformes et de grands équipements (IRM, PET, imagerie photoniques, connectomique, ingénierie moléculaire ...) qui sont ouvertes aux équipes travaillant sur les modèles PNH. Par ailleurs, **CYCERON** à Caen est une plateforme complètement ouverte permettant des possibilités très similaires à **Lyon-CERMEP** avec

une équipe d'ingénieurs et techniciens indépendante des unités de recherche et spécialisée dans la gestion des PNH et l'acquisition et le traitement d'image.

2.2 Les faiblesses : ce qu'il faut améliorer

Malheureusement, la France souffre d'un retard dans la modernisation de ces outils, autour d'une stratégie scientifique claire. Notre pays a su répondre aux enjeux des modèles murins, avec le réseau des "cliniques de la souris", ou des nouveaux modèles animaux invertébrés par exemple. Pour répondre aux enjeux scientifiques, technologiques et industriels des modèles PNH, la France doit mettre rapidement en place une stratégie nationale accompagnant une politique d'investissements massifs, rapides et ciblés.

Les points stratégiques clés pour ce rebond sont :

- **La mise en place d'un Réseau National d'Infrastructures** visant à élaborer, suivre et défendre une stratégie nationale pérenne, à l'image de ce qui a fondé le succès du réseau NPRC aux USA. Ce réseau doit impliquer l'ensemble des principaux acteurs institutionnels (CNRS, INSERM, CEA, Universités concernées) et potentiellement les sociétés privées (CRO). Il doit s'insérer dans les dispositifs existants des grandes infrastructures en sciences de la vie et de la santé. La mission de ce réseau sera de coordonner les infrastructures "ressources" et "technologiques" pour répartir au mieux les compétences et les moyens lourds difficilement accessibles ou soutenables dans de petites structures. Capable de fédérer autour de mêmes modèles animaux des équipes venant de différents domaines de la biologie, il pourra promouvoir l'interdisciplinarité mais également le partage de connaissances, de technologies et la normalisation des pratiques pour répondre aux plus hautes exigences scientifiques, techniques et éthiques. Il s'inscrira dans le dispositif national des TGIR (CELPEDIA), INBS et IR (France Life Imaging, France BioImaging, NeurATRIS) et réseaux scientifiques (ReActing, RTRA Psychiatrie, Centres d'excellence Autisme et Troubles Neurodéveloppementaux) pour y apporter une expertise, des compétences et une ambition complémentaire de celles existantes. Enfin, il pourra agir au niveau Européen pour inscrire les infrastructures et les efforts technologiques dans une politique européenne, en rendant plus forte la voix de la France.

- **La modernisation et la montée en puissance des infrastructures "ressources"**. Recouvrer une indépendance nationale grâce à une production et une stabulation de larges colonies d'animaux (décrites en 1. Retrouver une indépendance en ressources) doit prendre en compte les besoins scientifiques et leurs évolutions. La production doit être "scientifiquement dirigée", en tenant compte des spécificités des modèles PNH, de la forte évolutivité des besoins actuels et des nouvelles contraintes internationales. Le soutien doit être pérenne, tenir compte du vieillissement rapide des infrastructures et de l'évolution des réglementations européennes et nationales sur l'hébergement des animaux utilisés à des fins scientifiques.

- **La modernisation et la montée en puissance de grandes infrastructures "technologiques" régionales**. Autour des 3 grands pôles de recherche sur le PNH (Paris-Nord, Lyon-Centre & Marseille-Midi), nous proposons la création de 3 grandes infrastructures technologiques régionales dont les centres existants **IDMIT/MIRGen** (Paris sud) sont la

première pierre. Ces centres régionaux seront en mesure d'associer hébergement de ressources scientifiquement dirigées sur projets et plateformes technologiques (biologie moléculaire, clonage, vectorisation, imagerie, phénotypage) visant à (i) caractériser au mieux (génotypage, phénotypage) les colonies NHP utilisées par les équipes de recherche, publiques ou privées; (ii) porter des grands projets fédérateurs et structurant au niveau national (création de lignées transgéniques, de nouveaux modèles de pathologies humaines...), (iii) accompagner le développement de projets scientifiques portés par des équipes de recherche et qui dépassent leurs ressources disponibles (nombre et groupes d'animaux, locaux techniques L2/L3/L4), (iv) organiser l'accès à des moyens lourds de recherche (imagerie notamment) et (v) favoriser et accompagner l'accès aux modèles PNH pour des équipes ou des entreprises n'ayant ni les moyens ni l'expertise nécessaires. Ces infrastructures technologiques, à l'image des centres américains régionaux (<https://nprcresearch.org/primate/>), pourront s'appuyer sur les spécificités scientifiques des sites Paris-Sud, Lyon et Marseille pour développer des offres de soutien et de service complémentaires. Ces 3 **grandes infrastructures technologiques** devront développer des recherches visant également à améliorer les conditions de l'expérimentation animale, afin d'améliorer la condition animale, en lien avec le centre national 3R (voir 4. *Incorporer les problématiques d'éthique, de formation et de transparence*). Enfin, ces 3 infrastructures technologiques organiseront la formation à l'expérimentation animale, en particulier sur les modèles PNH en direction des communautés scientifiques et techniques privées et publiques. Elles s'engageront à suivre une démarche d'excellence en termes de bien-être animale et à dédier une partie de leurs ressources à l'évaluation de nouvelles méthodes et pratiques permettant d'améliorer les conditions d'élevages et d'expérimentations chez le PNH.

2.3 Un besoin en investissements lourds, immobiliers et techniques

Ce réseau de 3 grands centres régionaux implique un investissement immobilier et technique massif et rapide, en phase avec le développement de la ressource. Cette opération permettrait de répondre : 1) aux besoins de développement de nouvelles biotechnologies notamment sur les modèles émergents comme le marmouset, 2) aux développements de nouvelles approches neurocognitives et neurodéveloppementales, 3) au potentiel de recherche qu'offre une structuration nationale en réseau d'infrastructures.

- **Sur le site de Marseille**, le campus CNRS de Joseph Aiguier offre une réserve immobilière importante (2000m²) dont une partie (1000m²) est en cours de rénovation (livraison 2021) et abrite les activités de service et de formation du **CE2F-Prim** (UMS3537) et du **MPRC** (IBISA & UMS2018). Ce site permettrait, à partir de mi-2021, d'abriter des colonies de PNH (macaques, marmouset) pour l'exploration fonctionnelle, en lien étroit avec les ressources de l'**Institut de Neurosciences de la Timone** (INT): IRM 3T, imagerie photonique, biologie moléculaire (biomarqueurs, vecteurs viraux, édition génique) et d'autres structures (**CERIMED** : PET-Scan; **CRMBM** : IRM 7T). La rénovation de 1000m² supplémentaires permettrait un développement technologique d'envergure nationale dans deux directions: (i) le modèle marmouset pour l'étude des bases neurales (imagerie, anatomie, phénotypage) et moléculaires (pharmacologie, édition génique) de la cognition et la modélisation des pathologies humaines neurologiques (spasticité, épilepsie) et psychiatriques (addiction, dépression), (ii) le modèle macaque pour les neurosciences

intégratives et cognitives et la modélisation de pathologies neurologiques (AVC, lésion médullaire). Cette structure ouverte permettra d'accueillir au niveau national des projets de recherche fondamentaux et cliniques, publics ou privés en neurosciences, en pharmacologie ou en toxicologie. Grâce au modèle marmouset, elle vise à développer l'accès PNH pour des équipes de biologie (par exemple IBDM et INMED : développement, C2VN : nutrition) et des entreprises de biotechnologie (InnatePharma, BlackRock) qui sont d'ores et déjà en attente de la réouverture du Centre en 2021.

- **Sur le site de Lyon**, une infrastructure centrée sur une ressource de grands groupes d'animaux permettant de coupler les approches éthologique, cognitive, développementale et neurobiologique ouvrira de nouveaux champs d'investigation en recherche fondamentale et préclinique, sur les bases biologiques et comportementales du développement cognitif et social et sur les pathologies neurodéveloppementales. Afin que les forces de recherche PNH existantes puissent continuer leur évolution et développer des projets de recherches compétitifs, l'infrastructure devra permettre l'accès à de plus grands groupes d'animaux, potentiellement de plusieurs espèces de primates, en conditions sociales et incluant l'encadrement de leur reproduction à des fins scientifiques (surface hébergements animaux estimée 400m² + surface locaux scientifiques attenants : 500m²). Une telle infrastructure est à créer en lien avec les centres de recherche de neurosciences et les plateaux d'imagerie existants. Les recherches PNH à Lyon sont menées par un ensemble cohérent d'équipes de neurosciences reconnues internationalement et très attractives (12 recrutements chercheurs PNH sur les 8 dernières années), pour certaines regroupées dans le **LABEX CORTEX** et associées au **LABEX DEWECAN**. Les équipes sont aussi dans le contexte du **Centre d'excellence iMIND** sur les troubles neurodéveloppementaux et l'autisme. Les centres de recherche hébergeant les animaleries PNH, les plateformes **PRIMASTEM**, **PRIMAGE** et **Connectomics**, et les plateformes d'imagerie accessibles aux expérimentations sur PNH sont regroupés sur un seul site, le pôle Est de neurosciences (3 instituts de recherches, 1 centre d'imagerie, 1 hôpital neurologique, 1 hôpital psychiatrique, 1 hôpital mère-enfant, 1 centre sur l'épilepsie). Le centre d'imagerie **CERMEP** gère plusieurs plateformes accessibles aux expériences PNH : une caméra PET-CTscan et une IRM-3T PET associées à un cyclotron, une IRM 3T Prisma associée à la plateforme d'expérimentation PNH **PRIMAGE**. Toutes sont accessibles en parallèle aux sujets humains pour des études cliniques ou comparatives. L'unité géographique et la concentration de moyens techniques et de compétences PNH fournissent un contexte idéal pour créer une grande infrastructure technique. Les recherches des équipes lyonnaises sont centrées sur 3 domaines interconnectés : - l'étude comparative de l'organisation cérébrale, les études neurodéveloppementales in-utero et post-natales, et l'étude des bases neuronales des fonctions cognitives et sociales. Ces recherches s'insèrent très directement dans le cadre translationnel et clinique, cadre renforcé par des interactions étroites avec les hôpitaux neurologiques et psychiatriques. Le bénéfice d'une telle infrastructure s'étendra aux laboratoires hors neurosciences, au P4 notamment et aux équipes du CIRI qui pourront bénéficier des ressources et de prélèvements et tissus biologiques qu'ils utilisent pour les recherches en virologie. L'infrastructure ouverte permettra aux équipes hors Lyon de bénéficier de ressources (colonies, espèces, stade de développement) et de technologies non accessibles sur des centres plus restreints,

permettant d'implémenter des projets aux thématiques partagées (e.g. Grenoble, ICM, Paris, IMN, Bordeaux, CERCO, Toulouse, INT, Marseille, LNCA, Strasbourg). Elle permettra aussi des interactions avec les CRO, ouvrant à de nouvelles collaborations publiques-privées, et de fait contribuant aux modèles économiques de la structure. Les collaborations en particulier avec la CRO Cynbiose permet déjà depuis plusieurs années des recherches dans le cadre de partenariats « public-privé » (lauréats de projets ANR, FUI, RHU, PiA, Eurostar...). Ce type de partenariat fonctionne aussi parfaitement sur les infrastructures telles que l'IDMIT, MIRGen ou CYCERON.

- Sur le [site de Fontenay-aux-Roses](#), les infrastructures existantes de MIRGen et IDMIT auront besoin d'adaptation pour répondre à la montée en puissance des modèles PNH en ophtalmologie, neuroscience, immunologie et maladies infectieuses (virus émergents, coqueluche) ainsi que l'intégration de nouvelles espèces, en premier lieu le modèle marmouset.

Il est à noter que le projet MARMO+ déposé en Juin 2020 dans le cadre de l'Appel Equipex+ du PIA préfigure ce type de structuration avec une coordination entre la production animale (UPS486: Rousset sur Arc), la recherche en neurosciences (MPRC et INT: Marseille, SBRI: Lyon) et en immunologie (IDMIT: Fontenay-aux-Roses) sur le modèle marmouset.

IMPLEMENTATION

Construire un réseau moderne d'Infrastructures technologiques

L'investissement initial viserait à réagir sans délais à la situation décrite dans ce livre blanc afin de réinscrire rapidement les équipes de recherche publiques et privées sur une trajectoire en phase avec les évolutions internationales. Les principales actions visent en premier lieu à :

Au niveau **immobilier**, la modernisation du site CNRS de Joseph-Aiguier à Marseille et la création du centre pour une ressource scientifique PNH sur le site de Lyon.

Assurer le niveau des **équipements** associés (volières, structures d'hébergement et de tests, espaces techniques etc.) pour les sites de Joseph-Aiguier et Lyon.

Remettre à niveau les équipements scientifiques et techniques (laboratoires A2/A3, imagerie, chirurgie...) des plateformes régionales du réseau.

Il est essentiel qu'un plan d'investissement et de développement de la recherche biomédicale autour des modèles PNH permette d'agir rapidement sur ces 3 niveaux complémentaires de structuration afin de répondre efficacement aux 3 enjeux de la **coordination scientifique** (une infrastructure nationale en réseau), de **l'indépendance nationale** (une ressource stratégique nationale) et de la **compétitivité de nos équipes et entreprises** (des grandes infrastructures technologiques).

Un tel élan validera et renforcera les efforts consentis par les tutelles et les laboratoires dans la modernisation des plateaux techniques (animalerie, exploration) des laboratoires sur les grands sites universitaires (Paris, Lyon, Marseille, Bordeaux, Toulouse...). La mise à niveau technique, réglementaire et éthique de ces plateaux, à travers des financements le plus souvent

régionaux (CPER, FEDER) pourra alors se faire dans une perspective nationale, complémentaire des grandes infrastructures et s'appuyant sur une coordination scientifique et technique forte.

3. Construire un modèle économique pérenne autour d'un investissement stratégique

La mise en place de ces infrastructures “ressources” et “technologiques” implique un plan de financement rapide et massif, dont un investissement initial de “remise à niveau” de nos infrastructures nationales. Un tel investissement répondrait largement à certains des objectifs du Plan de Relance du Gouvernement, notamment ceux visant à **répondre aux enjeux de compétitivité de la France et particulier sur l'indépendance nationale concernant la R&D et les enjeux industriels biomédicaux**. Il peut également s'inscrire dans les objectifs du Plan Investissement d'Avenir (PIA) et le financement des grandes infrastructures au niveau du MSER.

Un **soutien pérenne à la recherche biomédicale** chez le PNH. Cet investissement initial doit s'inscrire dans un effort soutenu et programmé pour accompagner la montée en puissance de la recherche biomédicale chez les PNH. Cet effort doit être structuré autour de 3 axes :

- Un **soutien au fonctionnement** des “plateformes ressources et technologies”, en intégrant les coûts indirects (personnels zootechniques, externalisation de certaines fonctions) et l'évolution des métiers, avec une attention particulière sur certaines fonctions très spécifiques aux modèles comme le bien-être animal, l'éthologie ou encore le soutien vétérinaire spécialisé et la gestion des groupes de reproduction pour assurer une diversité génétique dans le temps.
- Un **soutien des plateformes technologiques** en termes de coûts de fonctionnement, de jouvence des équipements et des personnels qualifiés, notamment autour des métiers de la biologie et de l'expérimentation animale mais également de la gestion des données. L'impact d'investissement récents dans des technologies, comme les cellules souches et la transgénèse, notamment au travers des actions du PIA, a été largement grevé par un manque de soutien en personnel technique permanent indispensable pour conduire des projets à risque comme la production d'une lignée transgénique ou la maîtrise de nouveaux outils comme l'optogénétique.
- Une **capacité d'investissement** en propre des infrastructures est indispensable pour (a) porter des projets innovants de grande échelle et (b) pour amorcer des projets à risque sur initiative d'une équipe. Concernant les **projets structurants à risque**, il s'agit de répondre à des grands enjeux définis par l'ensemble d'une communauté scientifique et/ou industrielle. Par exemple, le développement d'une seule lignée transgénique macaque ou marmouset représente un investissement au minimum d' 1M€. Au Japon et en Chine, ces grands projets sont financés dans le cadre d'un plan national d'investissements sur ces modèles. En Allemagne, le DPZ et le Max-Planck Society vont mobiliser 1M€/an sur 10 ans uniquement sur l'enjeu de la transgénèse. Aux USA, le NIH a identifié le besoin de soutenir par des investissements ciblés, des projets d'envergure

comme la production de lignées de marmousets transgéniques, avec un investissement de 2M\$ sur 4 ans pour 3 projets. Il est donc indispensable de doter les infrastructures d'une capacité financière (coûts directs et indirects) suffisante pour porter ces grands projets, après expertise par une structure scientifique pertinente. Le second exemple concerne l'amorçage de projets. Les Centres NPRC américains sont dotés d'un fond d'amorçage (150K\$/an en moyenne) pour permettre à des équipes de démarrer un projet sur modèle PNH, avant de chercher une source de financement autonome. Cet amorçage conséquent doit bien entendu utiliser la ou les infrastructures accompagnant le projet.

Ce soutien récurrent et pérenne doit être conçu en complémentarité du soutien direct ou indirect aux équipes de recherche et aux plateaux techniques des laboratoires d'accueil. Il est indispensable de penser aux équilibres économiques et humains entre les équipes utilisatrices, les grands sites de recherche en France et les infrastructures "ressources" et "technologiques". La taille réduite des communautés scientifiques utilisatrices doit aider à construire cette logique équilibrée entre les différents niveaux d'organisation de la recherche chez les PNH.

Les montants financiers en jeu restent modestes en comparaison de très grandes infrastructures nationales dans d'autres disciplines. Ils demeurent néanmoins conséquents à l'échelle de la seule Biologie. Il doit cependant être mis en regard des 50 équipes de recherche ayant actuellement besoin d'accéder à de telles infrastructures. Il faut également souligner que, rien qu'en Neurosciences, 8 équipes du CEA, de l'INSERM et du CNRS ont obtenu des ERC lors des 4 dernières années. Par exemple, sur le site de Marseille, ce sont environ 15 projets financés en cours (ERC, ANR, H2020, Fondations) qui pourraient bénéficier d'infrastructures modernes. Un réseau Européen de formation (MSCA, H2020) de plus de 15 équipes européennes démarre en 2021, fédérant pour la première fois un projet de formation doctorale et de recherche autour des modèles PNH. Sur le site de Fontenay-aux-Roses, IDMIT et MIRCent accueille plusieurs dizaines de projets de recherche, en provenance de toute la France, et dont environ 30 à 40% sont des projets collaboratifs avec des partenaires industriels, des projets Européens et ERC. Sur le site de Lyon, les équipes PNH ont obtenus sur les 4 dernières années plus de 80 contrats de recherche nationaux (PIA, ANR, Fondations) et internationaux y compris Européens (H2020) dont 4 ERC.

Au niveau national, et pour les seules neurosciences, 88 projets utilisant des PNH ont été soutenus par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) entre 2010 et 2019. Ce nombre est à mettre en regard des 810 projets travaillant sur les modèles murins (souris, rats) et les 178 projets utilisant d'autres modèles animaux sur la même période. Avec un budget moyen d'environ 456K€ pour une durée de 4 ans, cela représente un soutien national d'environ 41M€ sur 10 ans (source ANR). Pour comparaison, le NIH a contribué pour un montant de 117M\$ sur 5 ans aux recherches sur le seul modèle marmouset.

Il existe donc des ressources contractuelles qui pourront soutenir le fonctionnement de ces infrastructures. Les **modèles PNH posent cependant des problèmes financiers spécifiques** qui peuvent trouver des solutions dans le cadre de la réglementation et du système actuel de financement de la recherche publique.

-
- Un **modèle « coût complet » classique en biologie ne peut s'appliquer** étant donné d'une part la faible taille des communautés utilisatrices du public et d'autre part les coûts directs et indirects de la recherche sur les modèles PNH. Alors que le niveau de financement sur projet dans les pays anglo-saxons (NIH, NSF aux USA, Wellcome Trust, MRC au UK, DFG en Allemagne) est très supérieur à celui appliqué en France (ANR, Fondations), les équipes utilisatrices sont de moins en moins en mesure de suivre le coût des animaux par exemple lorsqu'un macaque rhésus est facturé près de 10K\$ aux USA ou 20K£ en Angleterre. Ceci entraîne une inflation des montants demandés par projet (en moyenne, près de 1M\$ pour 4 ans pour un RO1 du NIH par exemple), une fragilisation du modèle économique des infrastructures et une diminution du nombre d'utilisateurs capables de suivre cette inflation. Au vu de la pénurie actuelle en PNH, la compétition économique avec le secteur privé risque d'accélérer cette situation. En France, le niveau de financement des projets ANR impliquant des PNH (environ 400K€/équipe pour 4 ans) est incompatible avec la facturation en coût complet par les infrastructures. Un modèle économique en « coût marginal », équilibré entre ce qui est supporté par les utilisateurs et ce qui doit être financé via l'infrastructure est à construire. Une dotation récurrente des infrastructures en budget de fonctionnement pourrait permettre d'ajuster la clé de répartition dans une perspective soutenable pour les acteurs de la recherche. Ceci doit concerner l'activité vers les équipes de recherches gouvernementales et non pas les éventuels prestations ou services tournés vers les entreprises privées.
 - La **prise en compte de la durée des projets sur des modèles PNH**. Le cycle d'un projet, en particulier en neurosciences, chez les PNH est en moyenne de 4 à 6 ans en raison des difficultés techniques mais aussi de la durée de maturation sexuelle ou du développement physiologique et cognitif. Cette durée est difficilement compatible avec la durée des projets ANR (3 à 4 ans), des Fondations (2 à 3 ans) ou même des financements des thèses sur allocation doctorale (3 ans). Enfin, la gestion de la ressource implique des investissements sur le long terme, non seulement en termes de maintien des colonies mais également des ressources humaines. Cette gestion sur le long terme implique de mettre en place des mécanismes économiques de prévision de la ressource et de sécurisation des demandes.

La mise en place d'un réseau d'infrastructures permettra de définir un modèle économique adapté, en concertation avec l'État, les tutelles académiques et scientifiques et les acteurs institutionnels du système de recherche français. Un tel réseau serait également à même de proposer des projets coordonnés au niveau national en phase avec les différents dispositifs de financement nationaux (PIA, CPER, ANR) et Européens (ESFRI, FEDER).

Une ouverture à la recherche et activités de services pour la R&D partenariale

Les sites de Fontenay-aux-Roses (IDMIT, MirCen) mais également du GIP Cyceron par exemple démontrent l'intérêt des partenaires industriels (industrie pharmaceutique, biotechnologie, CRO) pour des infrastructures de recherche performante. Les grandes CRO américaines (e.g. Charles River, Covance) ou chinoises ont sécurisés de longue date leurs approvisionnements en animaux. À l'inverse, les CRO françaises comme Cynbiose ou ERBC sont directement menacées par les tensions actuelles sur la ressource ainsi que par les

menaces récurrentes sur l'importation de PNH. Elles ont donc exprimé un intérêt certain pour la mise en place d'une ressource stratégique nationale.

IMPLEMENTATION

Soutenir la recherche chez le PNH

La recherche sur les modèles PNH implique un soutien pérenne à l'innovation scientifique et aux infrastructures. Le montant des dépenses d'investissement et de fonctionnement sera à définir. Les principales actions à conduire sont :

- Au niveau des **projets individuels**, il est nécessaire d'ajuster le montant et la durée des projets financés par l'ANR et les autres acteurs publics pour prendre en compte les contraintes spécifiques liés aux modèles. Cette action dépendra en partie de l'évolution des taux de succès à l'ANR, la montée en puissance des projets mono-partenaires et l'évolution des budgets alloués à chaque projet, en fonction du modèle économique choisi par les infrastructures "ressources" et "technologiques".
- Au niveau des **infrastructures "technologiques" et "ressources"**, un soutien financier et humain pour accompagner les évolutions de la zootechnie avec notamment l'identification de métiers nécessitant un recrutement sur poste permanent (éthologue, ingénieurs et techniciens en expérimentation animale) et une prise en charge partielle ou totale des coûts liés à l'externalisation des fonctions zootechniques. Le réseau des infrastructures pourrait organiser ces aides vers les plateformes et les laboratoires utilisateurs.
- Au niveau **de l'innovation technologique**, un dispositif spécifique de soutien à des projets structurants à risque, comme la production de lignées transgéniques, en coordination avec les efforts entrepris au niveau européen et/ou avec des partenaires non-industriels.
- Au niveau du **personnel scientifique**, un effort soutenu des organismes de recherche et des universités dans le recrutement de chercheurs et enseignants-chercheurs, notamment en identifiant les nouveaux champs scientifiques et en veillant au renouvellement des générations.

L'accès aux dernières technologies, et aux lignées transgéniques, est un autre élément stratégique pour les industriels. La Chine a clairement inscrit le contrôle de l'accès à ce type de ressources biologiques dans sa stratégie scientifique. Ainsi, les nouvelles lignées transgéniques (rhésus, marmousets) n'ont pas vocation à être vendues mais au contraire à être valorisées sur site, en attirant les équipes publiques ou privées souhaitant conduire des projets spécifiques sur ces modèles. A l'heure d'un Plan d'Investissements visant à redonner à la France son indépendance et sa compétitivité notamment dans le secteur pharmaceutique, il est décisif d'avoir des infrastructures technologiques modernes, abritant des lignées de PNH soient sélectionnées, phénotypées et caractérisées génétiquement.

Enfin, il y a une demande régulière de produits biologiques (tissus, sang, prélèvements) issus de différentes espèces PNH pour la R&D en pharmacologie, en immunologie ou encore en toxicologie. Les différents Centres ressources existants (Brunoy, Strasbourg, Rousset) ont constitué des collections issues de différentes espèces de PNH (cynomolgus, rhesus, babouins, microcèbes). L'organisation d'un réseau national de bibliothèques permettra une meilleure visibilité et une gestion plus optimale pour répondre aux demandes des équipes R&D françaises et internationales. Notons que les CRO ont aussi une activité de service concernant les bio-prélèvements.

4. Promouvoir l'éthique, la formation et la transparence

En parallèle des actions scientifiques et techniques, le sujet complexe et sensible des PNH en recherche biomédicale requiert d'être particulièrement proactif sur le développement des bonnes pratiques et des 3Rs et sur les formations des personnels. Ces actions doivent aussi être menées avec la transparence due aux citoyens concernant les recherches impliquant les PNH.

- **Création d'un Centre 3Rs.**

A l'instar des actions mises en place au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas ou en Suisse, le PDG d'Aviesan, G. Bloch, a missionné en 2019 un groupe de travail pour réfléchir à la création d'une structure transversale, autonome de promotion et de communication sur les 3R.

Le rapport a été officiellement rendu en juillet 2020 par les membres du groupe de travail qui comptait un représentant du CNRS, de l'INSERM, de l'INRAE, de l'Institut Pasteur, du CEA et du GIRCOR. En parallèle, la création et le financement d'un *Centre national 3R* a été rajouté à la loi de programmation de la recherche.

Parmi les missions attendues de cette structure : la formation, l'ingénierie de projets, la communication sur les 3R ou encore l'incitation à la publication de résultats négatifs.

L'exemple britannique (NC3R's) a montré le bénéfice d'une telle structure, en particulier pour les utilisateurs des modèles primates. On y retrouve notamment de nombreuses sources d'information⁴⁹ sur les primates non-humains, leurs comportements, leurs différences ainsi que des éléments de compréhension en direction du grand public sur les raisons de leur utilisation en recherche et les avancées scientifiques ou cliniques réalisées grâce à eux. Le NC3R finance également des projets de raffinement pour l'expérimentation sur modèle PNH ou encore l'organisation d'un meeting annuel où les utilisateurs partagent de bonnes pratiques expérimentales⁵⁰.

En tout état de cause, l'engagement fort dans une démarche 3R est indispensable pour garantir la pérennité du modèle PNH en recherche et son acceptation par l'opinion publique. Le

⁴⁹ voir par exemple, un site dédié au modèle macaque : <https://www.nc3rs.org.uk/macques/>; un autre dédié au modèle marmouset : <http://www.marmosetcare.com/> ainsi qu'un accès à des informations pratiques sur le modèle PNH en général: <https://nc3rs.org.uk/welfare-non-human-primates>

⁵⁰ <https://www.nc3rs.org.uk/events/2019-primate-welfare-meeting>

GDR BioSimia soutient vigoureusement la création d'un Centre National 3R (CN3R) et propose d'y associer son expertise et son réseau de compétences pour tout ce qui relève du modèle PNH en recherche. Cela peut englober la rédaction de recommandations, la production de modules de formations ou encore la réalisation de projets de raffinement. De plus, les infrastructures "ressources" qui abritent des projets de recherche en éthologie et en cognition comparée, contribueront à de nouvelles connaissances et à l'expérimentation et la diffusion de meilleures pratiques. Les infrastructures "technologiques" pourront, avec le CN3R, porter des projets de développement technologique visant à améliorer les pratiques en recherche animale, rendant les recherches moins invasives par exemple.

- **Agir pour la transparence et la communication vers le grand public**

La communauté scientifique paye les conséquences de décennies d'un silence qu'elle s'est imposée sur ses pratiques. Un sondage IPSOS GIRCOR (2015) montre que 76% des personnes interrogées reconnaissent mal connaître les espèces animales utilisées en recherche, 37% pensent que les primates en général sont fréquemment utilisés (en 2018 ils représentaient 0,18% des animaux utilisés en France) et 50% pensent que les grands singes sont encore l'objet de procédures expérimentales (leur utilisation est interdite par la directive 2010/63).

Une première initiative du CNRS et de l'INSERM s'est traduite en 2015 par une visite virtuelle d'une animalerie PNH⁵¹. Depuis, le GIRCOR a mobilisé ses adhérents pour rédiger une charte de transparence, s'inspirant de l'exemple britannique du *Concordat on openness on animal research*⁵².

Cette démarche collective témoigne de la volonté de l'ensemble des acteurs de la recherche biologique et médicale à rendre accessible au grand public et aux médias l'information sur le recours aux animaux à des fins scientifiques ou réglementaires.

Elle porte sur quatre engagements fondamentaux :

- Expliquer les raisons et les conditions du recours aux animaux à des fins scientifiques et réglementaires
- Diffuser l'information auprès du grand public et des médias
- Faciliter les échanges d'information avec le grand public et les médias
- Produire chaque année un document sur les progrès en matière d'information du public

La version définitive va être soumise à la signature des directions des établissements de recherche avant le 1^{er} novembre 2020.

Le CN3R, le GDR BioSimia et le futur réseau d'infrastructures pourraient prendre en charge les missions de communication et diffusion scientifique en direction du grand public, à l'image de la communication des National Primate Research Centers des USA⁵³.

⁵¹ visite-animalerie.cnrs.fr

⁵² <http://concordatopenness.org.uk/>

⁵³ Voir par exemple le portail national des NPRCs: <https://nprcresearch.org/primate/>

- ***Renforcer l'offre de lieux d'accueil pour la retraite d'animaux dont l'euthanasie n'est pas scientifiquement requise***

Depuis longtemps, des singes macaques sont placés de façon informelle dans des parcs animaliers comme celui de St Martin-La-Plaine près de Lyon. L'accord récent mené par le GIRCOR avec le zoo-refuge la Tanière près de Chartres est une première étape vers le passage à une démarche formalisée et transparente avec information du public sur le passé des animaux. Le besoin de retraite ne concerne qu'un faible nombre d'animaux (probablement moins d'une dizaine par an) car l'euthanasie est requise dans la majorité des projets. Cependant, ce nombre tend à augmenter avec le raffinement des procédures, notamment en neurosciences cognitives où certains animaux peuvent revenir à leur état normal après des projets de neurophysiologie ou neuroimagerie. Il faut donc s'inspirer de ce qui a été fait avec La Tanière pour le dupliquer dans d'autres zoos ou au sein du réseau d'infrastructures.

- ***Renforcer les formations spécifiques à l'expérimentation animale chez les PNH***

Depuis la transposition de la directive 2010/63 en droit français (code rural et de la pêche maritime) en février 2013, il est obligatoire pour tout utilisateur de modèle PNH en recherche, de suivre une formation réglementaire spécifique dans l'année suivant sa prise de fonction.

L'offre de formation réglementaire (niveau concepteur/opérateur modèle PNH en recherche) est actuellement réduite et concentrée sur le centre de formation du CNRS à Marseille ainsi que sur l'université de Strasbourg.

Il apparaît nécessaire de proposer une offre coordonnée au niveau national, qui soit en lien avec l'implantation géographique des principaux centres de recherche concernés (Paris, Lyon, Marseille, Strasbourg). Cette coordination devrait permettre d'harmoniser les programmes des formations, et de garantir un savoir-faire à l'échelle nationale ayant, dans le futur, pour vocation de s'ouvrir à l'international en direction de pays européens. En particulier pour les pays qui hébergent des communautés de chercheurs travaillant sur le modèle PNH mais qui ne proposent pas de formation appropriée (e.g. Italie, Espagne, Grèce...).

Il serait également pertinent que le réseau d'infrastructures assure la promotion d'une offre de formation continue dans le cadre du maintien des compétences, ce qui correspond à l'équivalent pour chaque utilisateur de 3 jours tous les 6 ans. Cette formation continue pourrait permettre aux utilisateurs d'accroître leurs compétences sur des modèles de PNH émergents comme le marmouset, mais aussi de se familiariser à de nouvelles techniques allant dans le sens du raffinement des procédures expérimentales à l'image du Primate Welfare Meeting qu'organise le NC3R chaque année.

Enfin, l'intégration des sociétés privées concernées dans le réseau national permettrait de développer un circuit de recrutement et de création d'emplois pérennes. Ces sociétés recrutent en général sur des postes très qualifiés (doctorants, vétérinaires, techniciens) formés à l'université, dans les centres de recherche et dans les écoles vétérinaires. Elles offrent ainsi des possibilités de CDI à des doctorants ou post-doctorants dans un contexte différent mais connexe à celui de la recherche publique.

L'ETHIQUE, LA FORMATION ET LA TRANSPARENCE

La stratégie globale d'investissement sur les infrastructures ressources et technologiques doit permettre de développer 3 axes incontournables de la recherche sur le PNH :

L'axe éthique : La création d'un Centre 3Rs, intégrée à la loi de programmation de la recherche, est fortement soutenue par le réseau BioSimia qui pourra y contribuer directement.

L'axe de communication : Agir pour la transparence et la communication vers le grand public au travers de l'application d'une charte de transparence.

L'axe de formation : Renforcer les formations spécifiques à l'expérimentation animale chez les PNH en s'appuyant sur le réseau d'infrastructures.

5. Résumé des propositions

A partir du bilan de la recherche biomédicale chez les PNH en France, et de sa mise en perspective de la dynamique internationale, la communauté scientifique pluridisciplinaire représentée par le GDR BioSimia appelle à un sursaut national, inscrit dans la durée et visant à redonner à la France sa place dans la compétition internationale.

Plusieurs niveaux d'actions sont proposés :

Au niveau de la stratégie :

- Élaborer un plan stratégique pluriannuel sous l'égide d'AVIESAN et s'inscrivant dans la Stratégie Nationale de la Recherche.
- Inscrire un plan de financement pluriannuel, s'inscrivant dans les priorités des organismes de recherche ainsi que dans les outils de financement de l'État (PIA, CPER, TGIR)
- Insérer cette stratégie nationale dans une perspective Européenne sur les grandes infrastructures de recherche de l'Union Européenne (SFRI) et s'appuyant sur des partenariats internationaux avec les grands organismes de recherche chez le PNH

Au niveau de la structuration de la recherche chez le PNH :

- La création d'un réseau de grandes infrastructures "ressources" et "technologiques" visant à appuyer nos équipes dans un contexte en forte évolution et à assurer l'accès à une ressource suffisante pour la recherche publique et partenariale. Cette structure de coordination mettra en œuvre la stratégie nationale, en concertation avec les tutelles académiques et l'Etat
- La modernisation des capacités d'hébergement et d'élevage sur les différentes infrastructures "ressources" existantes (Rousset-sur-Arc, Strasbourg, Brunoy), pour gérer de façon optimale les colonies et la production d'animaux à travers une coordination et un pilotage national
- La constitution d'un réseau d'infrastructures technologiques à Paris-Sud, Lyon et Marseille capable de soutenir la recherche biomédicale, d'héberger des ressources à visées scientifiques spécifiques, de développer des projets technologiques (immunologie, neurosciences, reproduction) et de répondre aux défis de l'exploration fonctionnelle multimodale et à la révolution moléculaire en cours pour fabriquer des modèles animaux par transgénèse)

Cette action implique de mobiliser rapidement des investissements importants, dans le cadre des actions de l'Etat.

Au niveau de la ressource en primates non-humains :

- Agir rapidement pour répondre au besoin urgent d'animaux, dans un contexte international en très forte tension
- Constituer une ressource stratégique nationale, en particulier sur les espèces macaques rhésus et cynomolgus, marmousets et microcèbes

-
- Mettre sur pied rapidement une production suffisante pour les besoins nationaux, sur ces différentes espèces et des centres de ressources scientifiquement dirigées
 - Organiser un pilotage scientifique de la production, en fonction des évolutions scientifiques
 - Organiser un réseau national de *biobanques* pour construire des banques de tissus et produits biologiques utilisables par les équipes publiques et les entreprises en biotechnologie et recherche pré-clinique
 - Organiser un modèle économique viable, basé sur une maîtrise des coûts unitaires pour les équipes et sur une contractualisation des demandes.

Cette action implique un investissement rapide sur le court-terme, en s'appuyant sur l'importation de larges groupes et sur le moyen-terme, en modernisant les unités de production

Au niveau de la recherche biomédicale sur les modèles PNH :

- Adapter le mode de financement des projets scientifiques (ANR, Fondations, Europe) aux caractéristiques de coût et de temporalité des travaux expérimentaux chez le primate non-humains
- Identifier rapidement des projets structurants au niveau national, notamment la production de lignées transgéniques pour la recherche fondamentale ou la modélisation des pathologies humaines
- Insérer la stratégie nationale dans un cadre européen, pour accueillir des équipes européennes sur les infrastructures françaises et pour coordonner les efforts des quelques grands pays Européens soutenant la recherche chez le PNH
- Continuer de soutenir la recherche chez le PNH en attirant des jeunes scientifiques sur des postes pérennes afin de renouveler les générations de chercheurs et chercheuses et de s'adapter aux évolutions scientifiques actuelles.
- Favoriser la recherche partenariale avec la R&D en biotechnologies en s'appuyant sur les grandes infrastructures "ressources" et "technologiques" et les CRO françaises.

Au niveau de l'éthique et de la formation :

- Créer un Centre 3R dans lequel les modèles PNH aient toute leur place et soutenant des projets visant à améliorer les conditions éthiques de réalisation des recherches
- Développer des formations spécifiques sur la primatologie, l'expérimentation animale chez le PNH et le bien-être animal

Au niveau sociétal :

- Élaborer une stratégie de communication scientifique visant à diffuser les connaissances scientifiques obtenues grâce aux PNH et à répondre à la préoccupation croissante des citoyens pour le bien-être animal.