

UTILISATION DES PRIMATES NON HUMAINS EN RECHERCHE BIOMÉDICALE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Lucile, Eve, Renée WARTER
Née, le 2 juin 1979 à STRASBOURG (Bas-Rhin)

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Dominique-Pierre PICALET**

JURY

PRESIDENT :

M. Patrice MASSIP

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Dominique-Pierre PICALET

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Jacques DUCOS de LAHITTE

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITES :

M. Nicolas HERRENSCHMIDT

Directeur du Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

Mlle Fanélie WANERT

Docteur Vétérinaire

Mme Annette MARTIN

Docteur es Sciences

Partie 1/2

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M. M.	G. VAN HAVERBEKE J. FERNEY
Professeurs honoraires	M. M. M. M. M. M. M. M. M. Mme M. M. M.	L. FALIU C. LABIE C. PAVAUX F. LESCURE A. RICO D. GRIESS A. CAZIEUX V. BURGAT J. CHANTAL J.-F. GUELFY M. EECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MAREDA Marc, *Pathologie de la reproduction*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. DESMAIZIERES Louis-Marie, *Clinique équine*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

A notre jury de thèse

A Monsieur le Professeur Patrice MASSIP

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Infectiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Dominique Pierre PICALET

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie infectieuse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de diriger notre thèse

Nous n'oublierons pas vos précieux conseils et votre soutien chaleureux tout au long de notre scolarité à l'Ecole Vétérinaire. Un grand merci !

A Monsieur le Professeur Jacques DUCOS DE LAHITTE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et maladies parasitaires

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse

Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Nicolas HERRENSCHMIDT

Docteur es sciences, Directeur du Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur de
Strasbourg

Merci du fond du coeur pour votre accueil dans votre Centre tout au long de nos études ainsi que pour votre soutien et votre affection qui nous sont très chers.

A Mademoiselle le Docteur Fanélie WANERT

Docteur vétérinaire, Directeur adjoint du Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur
de Strasbourg

Qui a grandement contribué à ce travail, comme à tous ceux qui l'ont précédé...

Un grand merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre fidélité !

Votre présence à notre soutenance de thèse nous est très précieuse.

A Madame le Docteur Annette MARTIN

Docteur es Sciences

Qui nous a fait le grand plaisir de bien vouloir assister à notre présentation.

Un grand merci pour son soutien et sa patience.

A mes parents, si précieux pour moi

Sans votre soutien et vos témoignages d'amour quotidiens j'aurais eu beaucoup de mal à faire trois pas...

Vous nous avez fait grandir tous les quatre dans un univers aimant, rempli d'attentions et de tendresse. En nous emmenant avec vous en Afrique, vous nous avez appris à rêver. Après quoi, vous avez consacré toute votre énergie, votre bonté et votre générosité pour nous aider à accomplir tous nos grands rêves. Quelle chance on a de vous avoir !

Je vous aime tellement tous les deux.

Merci.

A toute ma famille

A Lali, mon ptit frère adoré, mon meilleur ami. J'ai l'impression de ne pas avoir un souvenir d'enfance sans toi! Merci pour tout.

A la petite Fleur, l'adorable petit rayon de soleil de la famille.

A Marguerite, si touchante.

A Grand-Maman, tu as toujours si fidèlement soutenu et suivi mon travail, merci !

A Anne-Laure, Timothée et Julie, toute mon affection.

A Brigitte et Philippe, nos seconds parents.

A Christophe, mon prince charmant, je t'aime.

A tous mes amis

A Caroline, merci pour ton amitié. Merci pour ta douceur, ton indulgence, ta gentillesse, sans oublier ta joie de vivre ! Tu es une des plus jolies personnes que j'ai rencontrées.

A Christina, ma plus vieille amie. Merci du fond du cœur pour ta fidélité et ton affection.

A Anne, ton enthousiasme et ton dynamisme font de toi une vraie petite locomotive, ne change jamais ! Merci de toutes tes attentions.

A Valérie, à Paulo, à Florian et à Guillaume, merci pour tous ces moments merveilleux que je partage avec vous.

A tous ceux qui m'ont soutenue

A Madame Fabienne Rafflegeau, je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi. Sans votre soutien, je n'aurais sans doute jamais réussi le concours d'entrée à l'Ecole Vétérinaire. Merci.

A toute l'équipe du Centre de Primatologie de l'ULP, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement pendant toutes ces années.

A toute l'équipe « Virus des Hépatites » de l'Institut Pasteur, qui a été aux premières loges durant toute la rédaction de cette thèse. Merci de votre compréhension et de votre soutien.

Au Docteur Thevenet, je n'oublie pas les samedi matins passés à travailler chez vous.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p.22
PREMIÈRE PARTIE	p.23
Intérêt du modèle primate non humain en recherche biomédicale	
1. Classification des primates non humains et présentation des espèces les plus utilisées en recherche biomédicale	p.23
1.1 Classification des primates non humains	p.23
1.2 Présentation des espèces les plus utilisées en recherche biomédicale	p.25
2. La proximité phylogénétique	p.30
2.1 Présentation	p.30
2.2 Les différents paramètres qui permettent d'estimer la proximité phylogénétique	p.30
2.2.1 Les caractéristiques chromosomiques des différentes espèces de primates	p.31
2.2.2 Les caractéristiques immunologiques des primates	p.31
2.2.2.1 Généralités relatives aux caractéristiques antigéniques de l'homme et des PNHs	p.32
2.2.2.2 Les caractéristiques antigéniques de l'albumine	p.32
2.2.2.3 Les caractéristiques antigéniques des globules rouges	p.33
2.2.2.4 Remarques	p.33
2.2.3 La conservation de certaines protéines telle que l'hémoglobine au sein de l'ordre des primates	p.34
3. Les similitudes anatomiques et physiologiques	p.34
4. Les domaines d'application actuels des PNHs en recherche biomédicale	p.34
4.1 La participation des PNHs dans les avancées biomédicales du 20^{me} siècle	p.34
4.2 Les différentes thématiques de recherche	p.36
4.2.1 Infectiologie	p.36
4.2.1.1. Rôle des PNHs dans les études portant sur le	p.37

Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)	
4.2.1.2 Prions et PNHs	p.37
4.2.1.3 Paludisme et PNHs	p.38
4.2.1.4 PNHs et HTLV	p.39
4.2.1.5 PNHs et virus de l'hépatite B	p.39
4.2.1.6 PNHs et virus de l'hépatite C	p.39
4.2.1.7 PNHs et virus des hépatites A, E et Delta	p.40
4.2.2 Neurologie	p.41
4.2.2.1 Utilisation des PNHs dans l'étude des maladies neurodégénératives d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington	p.41
4.2.2.1.1 La maladie d'Alzheimer	p.41
4.2.2.1.2 La maladie de Parkinson	p.41
4.2.2.1.3 La maladie de Huntington	p.43
4.2.2.2 Utilité du modèle PNH dans la mise au point des greffes de cellules souches dans le système nerveux humain	p.43
4.2.2.3 L'angiopathie cérébrale amyloïde	p.44
4.2.2.4 La sclérose multiple	p.44
4.2.3 Physiologie et affections de la reproduction	p.44
4.2.3.1 Physiologie de la reproduction, anatomie de l'appareil génital	p.44
4.2.3.1.1 La ménopause	p.45
4.2.3.1.2 La gestation	p.46
4.2.4 Toxicologie	p.46
4.2.4.1 Toxicologie de la reproduction et du développement	p.47
4.2.4.2 Exemples d'autres études toxicologiques où les PNHs jouent un rôle central	p.48
4.2.5 Pharmacologie	p.48
4.2.6 Les maladies gériatriques	p.49
4.2.7 Les maladies de l'œil	p.50
4.2.7.1 Intérêt du modèle PNH dans l'étude des maladies oculaires	p. 50
4.2.7.2 Utilisation des PNHs pour la mise au point des implants de la rétine	p. 50
4.2.8 La transplantation d'organe	p.51
4.2.8.1 Les différentes espèces animales susceptibles d'être utilisées pour les xénotransplantations	p.52
4.2.8.1.1 Historique de l'utilisation des PNHs en xénotransplantation	p.52

4.2.8.1.2 Espèces animales susceptibles d’être utilisées ultérieurement en xénotransplantation	p.52
4.2.8.2 Rôle des PNHs dans la mise au point des techniques d’allotransplantation	p.53
4.2.8.3 Rôle des PNH dans la mise au point des techniques de xénotransplantation	p.53
5. Les limites du modèle PNH	p.53
6. Les méthodes alternatives à l’utilisation des PNHs en recherche biomédicale	p.54
6.1 Les méthodes « <i>in vitro</i> »	p.55
6.1.1. Cultures cellulaires, d’organes ou de tissus	p.55
6.1.2 Programmes informatiques	p.56
6.1.3 Utilisation de cadavres humains	p.56
6.1.4 Les tests « <i>in vitro</i> »	p.56
6.1.5 Les limites au développement des méthodes <i>in vitro</i>	p.57
6.2. Les autres modèles animaux	p.57
6.2.1 Utilisation du porc pour la mise au point des techniques chirurgicales	p.58
6.2.2 Utilisation des souris transgéniques en microbiologie	p.58
6.2.3 Le Toupaye de Belanger	p.58
6.3. Traitements statistiques et gestion des données expérimentales	p.59
- DEUXIÈME PARTIE –	p.61
Réglementation et éthique relatives à l’utilisation des primates non humains en recherche biomédicale	
1. Réglementation relative à l’utilisation des PNHs en expérimentation animale en France	p.61
1.1. Position des espèces de PNHs utilisées en recherche biomédicale par rapport à la réglementation internationale	p.62
1.2. La réglementation française relative à l’utilisation des PNHs en recherche biomédicale	p.63
1.2.1. Réglementation relative à l’expérimentateur	p.63
1.2.1.1 <i>L’autorisation d’expérimenter</i>	p.64

1.2.1.1.1 Les bases légales	p.64
1.2.1.1.2 Caractéristiques de <i>l'autorisation d'expérimenter</i>	p.64
1.2.1.1.3 Demande <i>d'autorisation d'expérimenter</i>	p.64
1.2.1.1.3.1 Formations requises pour pouvoir prétendre à l'obtention d'une <i>autorisation d'expérimenter</i>	p.65
1.2.1.1.3.2 Procédures à suivre dans le cadre de la demande <i>d'autorisation d'expérimenter</i>	p.65
1.2.1.2 Le <i>certificat de capacité</i>	p.66
1.2.1.2.1 Les bases légales	p.66
1.2.1.2.2 Caractéristiques du <i>certificat de capacité</i>	p.66
1.2.1.2.3 Procédures à suivre dans le cadre de la demande d'un <i>certificat de capacité</i>	p.66
1.2.2 Réglementation relative à l'établissement : agrément, aménagement et fonctionnement d'un établissement où sont effectuées des expérimentations sur PNH	p.67
1.2.2.1 Agrément d'un établissement d'expérimentation animale	p.67
1.2.2.1.1 Bases légales	p.67
1.2.2.1.2 Caractéristiques de l'agrément	p.68
1.2.2.1.3 Démarche à suivre pour obtenir l'agrément d'un établissement où sont pratiquées des expérimentations sur animaux	p.68
1.2.2.2 Tenue des registres	p.68
1.2.2.2.1 Bases réglementaires	p.68
1.2.2.2.2 Les différents registres	p.68
1.2.2.2.3 La tenue des registres	p.69
1.2.3 Réglementation relative à l'utilisation des PNHs en laboratoires en France	p.69
1.2.3.1 Réglementation relative aux établissements fournisseurs de PNHs	p.69
1.2.3.1.1 Bases légales	p.69
1.2.3.1.2 Définitions	p.69
1.2.3.1.3 Caractéristiques des établissements fournisseurs de PNHs	p.70
1.2.3.2 Réglementation relative à l'identification des PNHs	p.70
1.2.3.2.1 Bases réglementaires	p.70
1.2.3.2.2 Modalités d'identification	p.71
1.2.3.3 Réglementation relative à l'importation de PNHs en France	p.71
1.2.3.3.1 Bases réglementaires	p.71

1.2.3.3.2 Conditions relatives à l'importation de PNHs en France	p.71
1.2.3.3.2.1 Récapitulatif des conditions qui doivent être remplies afin d'obtenir l'autorisation d'importation de PNHs sur le territoire français	p.71
1.2.3.3.2.2 La procédure à suivre en vue d'effectuer une importation de PNHs en provenance d'un pays membre de l'Union Européenne ou d'un pays tiers	p.72
1.2.3.4 Réglementation relative au transport des PNHs	p.73
1.2.3.4.1 Bases réglementaires	p.73
1.2.3.4.2 Conditions générales de transport	p.73
1.2.3.5 Réglementation relative à la quarantaine lors de l'introduction de PNHs dans un établissement de recherche	p.73
1.2.3.6 Réglementation relative au contrôle des établissements	p.74
1.2.3.6.1 Bases légales	p.74
1.2.3.6.2 Contrôle des établissements	p.74
2. Ethique relative à l'utilisation des PNHs en expérimentation animale en France	p.75
2.1. Définition de l'éthique et historique	p.75
2.2. Les questions d'éthique soulevées par la recherche biomédicale utilisant des animaux et, en particulier, des PNHs	p.76
2.3. L'éthique à l'échelle nationale	p.77
2.3.1 Le Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la terre	p.77
2.3.2 Les Comités régionaux d'éthique	p.77
2.3.3 Les démarches à suivre, en termes d'éthique, pour un chercheur qui serait amené à pratiquer des expérimentations sur animaux	p.78
2.4 L'éthique à l'échelle européenne	p.79
2.4.1 Généralités	p.79
2.4.2 La commission éthique	p.79
2.4.3 Le dossier « ETHIQUE »	p.80
2.4.4 Quelques points importants...	p.80
2.4.5 Les questions d'éthique sensibles	p.81

-TROISIÈME PARTIE- p.83

Maintenance et soins des primates non humains destinés à la recherche biomédicale

1. Hébergement des PNHs p.83

1.1. Généralités sur l'hébergement des PNHs p.84

1.2. Description des cages/volières des PNHs en laboratoire p.84

1.2.1 La taille des cages p.84

1.2.2 La conception et l'organisation des cages p.86

1.2.3. L'organisation sociale de l'hébergement p.87

1.3. Quelques exemples d'enrichissement de l'environnement... p.88

1.4. Les facteurs environnementaux p.89

1.4.1. Généralités sur les facteurs environnementaux requis pour les PNHs en captivité (Convention STE 123) p.89

1.4.2. La température p.89

1.4.3. L'humidité p.90

1.4.4. La ventilation p.90

1.4.5. La lumière p.90

1.4.6. Le bruit p.91

1.5. Recommandations relatives aux conditions d'hébergement des primates en laboratoires : Présentation espèce par espèce p.91

1.5.1. Les Callitrichidés : Marmousets et Tamarins p.91

1.5.2 Les Cébidés : Singes écureuils et singes *Aotus* p.92

1.5.2.1 Les singes écureuils p.92

1.5.2.2 Les singes *Aotus* p.92

1.5.3 Les Cercopithécidés : Macaques, vervets et babouins p.92

1.5.3.1 Les macaques p.92

1.5.3.2 Les vervets p.93

1.5.3.3 Les babouins p.93

2. Alimentation des PNHs p.93

2.1. Anatomie comparée de l'appareil digestif des PNHs utilisés en laboratoires p.93

2.2. Description des différents types de régimes alimentaires rencontrés chez les PNHs p.96

2.3. Les besoins nutritionnels des PNH	p.98
2. 4. Présentation des aliments commerciaux destinés aux PNHs	p.100
2. 5 Quelques suggestions concernant la constitution et la distribution de la ration alimentaire des principales espèces de PNH utilisées en laboratoires...	p.100
3. Soins vétérinaires	p.104
3.1 Les principaux problèmes de santé décrits chez les PNHs de laboratoires	p.104
3.1.1 Traumatismes/morsures	p.104
3.1.2 Pathologies digestives	p.105
3.1.2.1 Entérites et gastro-entérites	p.105
3.1.2.2 Affections de la cavité buccale	p.105
3.1.2.2.1 Rappels concernant la formule dentaire et l'âge d'éruption des dents adultes pour les différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale	p.105
3.1.2.2.2 Les principales affections de la cavité buccale	p.106
3.1.2.3 Obstructions/perforations du tractus digestif par corps étrangers	p.107
3.1.2.4 Dilatations/Torsions de l'estomac	p.108
3.1.2.5 Troubles nutritionnels	p.109
3.1.2.5.1 Carence en vitamine C	p.109
3.1.2.5.2 Carence en vitamine D3	p.109
3.1.2.5.3 Syndrome de dépérissement du marmouset (Wasting Marmoset Syndrome)	p.109
3.1.3 Maladies respiratoires	p.109
3.1.3.1 Affections respiratoires d'origine bactérienne	p.110
3.1.3.1.1 La tuberculose	p.110
3.1.3.1.2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	p.110
3.1.3.2 Affections respiratoires d'origine virale	p.110
3.1.3.3 Affections respiratoires d'origine parasitaire	p.110
3.1.4 Affections de l'appareil reproducteur et de la reproduction	p.111
3.1.4.1 L'endométriase chez les macaques rhesus et fascicularis	p.111
3.1.4.2 Les dystocies	p.111
3.1.5 Affections cutanées	p.112
3.1.6 Affections endocriniennes	p.112

3.1.7 Affections comportementales	p.113
3. 2 Les gestes vétérinaires les plus courants...	p.114
3.2.1 Prélèvements sanguins	p.114
3.2.2 Les injections	p.115
3.2.2.1 Les intra-musculaires (IM)	p.115
3.2.2.2 Les intra-veineuses (IV)	p.116
3.2.2.3 Les sous-cutanées (SC)	p.116
3.2.2.4 Les intra-dermiques (ID)	p.116
4. La contention des PNHs	p.116
-QUATRIÈME PARTIE-	p.119
Risques sanitaires liés à la manipulation des primates non humains en laboratoire	
1. Rappel des principales zoonoses transmises par les PNHs	p.119
1.1. Définition du terme « zoonose »	p.120
1.2. Les principales zoonoses transmises à partir des PNHs	p.120
2. Gestion des risques liés à la manipulation des PNH en laboratoires	p.126
2.1. Caractérisation et contrôle du statut sanitaire des PNHs	p.127
2.1.1. Le statut sanitaire dépend de l'origine des animaux	p.127
2.1.2 Quarantaine à l'entrée en laboratoire	p.127
2.1.3 Contrôle sanitaires réguliers lors de la maintenance en laboratoire	p.128
2.1.4 Création de colonies « indemnes » de certains agents pathogènes	p.128
2.1.5 Hébergement en fonction du statut sanitaire	p.129
2.1.5.1 Répartition des espèces au sein de l'établissement de recherche	p.129
2.1.5.2 Conception des cages et modalités d'hébergement	p.129
2.1.5.2.1 Conception des cages	p.129
2.1.5.2.2 Modalités d'hébergement	p.130
2.2. Conception et entretien des locaux	p.130
2.2.1 Conception des locaux	p.130
2.2.2 Entretien et hygiène des locaux	p.130
2.2.3 Lutte contre les vecteurs	p.130
2.3. Formation du personnel	p.130

2.3.1 Formation et qualification du personnel	p.130
2.3.2 Hygiène du personnel	p.131
2.4. Suivi médical du personnel à risque	p.131
2.4.1 Visite médicale d'embauche	p.131
2.4.2 Visites médicales annuelles	p.132
2.4.3 Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition	p.133
 -CINQUIÈME PARTIE –	p.131
Approvisionnement en primates non humains pour la recherche biomédicale en France	
 1. Résultats des enquêtes menées par le ministère de la recherche et des nouvelles technologies sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France	p.135
1.1. Besoins annuels en primates non humains pour l'approvisionnement des laboratoires de recherche biomédicale en France	p.135
1.2. Provenance des PNHs utilisés en laboratoire en France	p.137
1.3. Evolution de l'utilisation des PNHs en expérimentation animale depuis 1990	p.138
 2. Les principales ressources de primates non humains dans le monde. Inventaire des pays éleveurs/fournisseurs de PNHs	p.138
2.1. Principales ressources en macaques cynomolgus	p.139
2.2 Principales ressources en macaques rhésus	p.139
2.3. Principales ressources en babouins	p.140
2.4 Principales ressources en singes verts	p.141
2.5 Principales ressources en saïmiris	p.141
 CONCLUSION	p.143
 ANNEXES	p.147
 BIBLIOGRAPHIE	p.165

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Fig.1 -Photographie de babouin-	p.25
Fig.2 -Photographie de macaque rhésus-	p.26
Fig.3 -Photographie de macaque fascicularis-	p.26
Fig.4 -Photographie de singe vert-	p.27
Fig.5 -Photographie de singes écureuils-	p.27
Fig.6 -Photographie de marmousets-	p.28
Fig.7 -Photographie de tamarin-	p.28
Fig.8 -Photographie de singe hibou-	p.29
Fig.9 -Photographie de microcèbe-	p.29
Fig.10 -Photographie de chimpanzé-	p.30
Fig.11 -Schémas des différents types d'uterus-	p.45
Fig. 12 -Schéma du tractus gastro-intestinal du chimpanzé-	p.94
Fig.13 -Schéma du tractus gastro-intestinal du macaque-	p.94
Fig.14 -Schéma du tractus gastro-intestinal du babouin-	p.95
Fig.15 -Schéma du tractus gastro-intestinal du singe écureuil-	p.95
Fig.16 -Schéma du tractus gastro-intestinal du Vervet-	p.95
Fig.17 -Schéma d'un prélèvement sanguin sur un PNH-	p.114
Fig.18 -Schéma d'un prélèvement sanguin au niveau de la veine fémorale sur un PNH-	p.115
Fig.19 -Schéma des principaux sites d'injections en IM chez le PNH-	p.115
Fig.20 -Photographie de contention d'un macaque cynomolgus vigile-	p.117
Fig.21 -Photographie de contention d'un marmouset-	p.117
Fig.22 -Photographie de contention d'un macaque rhésus. Le faux-fond de la cage est manipulé de façon à immobiliser l'animal contre les barreaux de la cage. Il est alors possible de saisir l'animal ou encore d'effectuer une injection.	p.118

TABLEAUX

Tab.1 : Classification simplifiée du sous-ordre des simiens	p.24
Tab.2 : Les caryotypes des principaux PNH utilisés en recherche biomédicale, en comparaison avec le caryotype de l'homme	p.31
Tab.3 : Pourcentages de réactivité obtenus après mise en présence d'un sérum anti-albumine humaine et de différentes albumines simiennes. Le pourcentage obtenu lors de réaction croisée entre le sérum humain et l'albumine de chien est indiqué à titre de comparaison.	p.32
Tab.4 : Distribution des groupes sanguins ABO chez les principales espèces de PNH utilisées en laboratoire	p.33
Tab.5: Lignes directrices pour la mise en cage de primates non humains (stockage, expériences et reproduction) - Directive du Conseil du 24 novembre 1986-	p.85
Tab.6: Températures de maintenance optimales fixées par la Convention STE 123 pour les différentes espèces de PNH utilisées en laboratoire	p.90
Tab.7: Régime alimentaire des différentes espèces de PNH de laboratoires	p.96
Tab.8: Régimes alimentaires détaillés des différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale	p.98
Tab.9 : Principaux besoins nutritionnels des PNH du Nouveau Monde et ceux des PNH de l'Ancien Monde	p.99
Tab.10 : Présentation de certaines stratégies (décrites dans la littérature) visant à stimuler l'activité de recherche et de manipulation des aliments par les PNH	p.102
Tab.11: Compléments alimentaires les plus fréquemment apportés aux PNH	p.103
Tab.12 : Formule dentaire, par demi mâchoire, des singes de l'Ancien Monde, des Cébides et des Callitrichides.	p.106
Tab.13: Ages (en mois) d'éruption des incisives, canines, prémolaires et molaires chez différentes espèces de PNH	p.106
Tab.14: Principales bactéries transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et techniques de diagnostic	p.121
Tab.15: Bilan des principaux virus transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et méthodes de diagnostic	p.124
Tab.16: Parasites majeurs transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et méthodes de diagnostic	p.126

Tab.17 : Nombre de primates utilisés à des fins expérimentales, en 2001, en France.	p.136
Tab.18 : Provenance des primates utilisés en France à des fins expérimentales, en 2001, en fonction des espèces	p.137
Tab.19 : Evolution de l'utilisation des PNH à des fins expérimentales, en France, entre 1999 et 2001	p.138
Tab.20 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de macaques cynomolgus	p.139
Tab. 21 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de macaques rhésus	p.140
Tab. 22 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de babouins	p.140
Tab. 23 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de singes verts	p.141

INTRODUCTION

L'expérimentation animale, c'est-à-dire l'utilisation d'animaux dans le but d'acquérir des connaissances biologiques ou médicales, remonte à la haute antiquité. En effet, dans la mesure où, jusqu'au 16^{ème} siècle, l'Eglise interdisait la dissection de cadavres humains, l'exploration de l'anatomie et de la physiologie humaine a longtemps été totalement tributaire des études faites sur les animaux.

Depuis une trentaine d'années, l'utilisation d'animaux à des fins expérimentales est en déclin, ce qui semble être lié à une réglementation de plus en plus stricte ainsi qu'à une opinion publique de plus en plus réticente. Malheureusement, dans de nombreux domaines de la recherche biomédicale, l'expérimentation animale reste encore nécessaire.

L'intérêt tout particulier que nous portons, d'une part aux primates non humains (PNH), d'autre part à la recherche biomédicale, nous a conduit à nous pencher sur un aspect de l'expérimentation animale : l'utilisation de PNH en recherche biomédicale en France.

Dans une première partie, nous avons effectué un bilan des différents domaines d'utilisation des PNH en recherche biomédicale. A travers cette première partie, nous avons essayé de montrer à quel point le modèle PNH est précieux et souvent irremplaçable.

Dans une deuxième partie, nous avons décrit les contraintes réglementaires et éthiques auxquelles sont soumis, en France, les établissements et les personnes utilisant des PNH à des fins scientifiques.

Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressé aux conditions de maintenance des PNH en laboratoire : conditions d'hébergement, alimentation, principaux problèmes de santé décrits chez les PNH en captivité, soins vétérinaires et différentes méthodes de contention des PNH.

Dans une quatrième partie nous nous sommes penché sur les risques sanitaires liés à la manipulation des PNH ainsi que sur les moyens de gérer ces risques.

Dans une dernière partie, nous nous sommes intéressé aux conditions d'approvisionnement en PNH des laboratoires en France.

A travers ce travail notre objectif était, après avoir rappelé le caractère précieux et irremplaçable du modèle PNH, de résumer l'ensemble des connaissances que nous avons jugées utiles dans le cadre de l'utilisation des PNH en recherche biomédicale en France.

Nous avons effectué ce travail en nous appuyant, d'une part sur les informations qui nous ont été fournies par le Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, d'autre part sur les données de la littérature.

-PREMIÈRE PARTIE -

Intérêt du modèle primate non humain en recherche biomédicale

1. Classification des primates non humains et présentation des espèces les plus utilisées en recherche biomédicale

1.1 Classification des primates non humains

L'ordre des primates se divise en deux sous-ordres : le sous-ordre des simiens et le sous-ordre des prosimiens. A l'exception du microcèbe qui appartient au sous-ordre des prosimiens, tous les autres PNH utilisés en recherche biomédicale appartiennent au sous-ordre des simiens.

Une classification extrêmement simplifiée du sous-ordre des simiens est présentée dans le tableau n°1. Cette classification a pour seul but de situer, au sein du sous-ordre des simiens, les espèces de PNH les plus utilisées en recherche.

INFRA-ORDRE	FAMILLE	SOUS-FAMILLE	GENRE
SINGES DE L'ANCIEN MONDE	Cercopithecidae	Cercopithecinae	Cercocebus Cercopithecus Allenopithecus Miopithecus Erythrocebus Macaca Papio Theropitec
		Colobinae	Presbytis Pygathrix Nasalis Colobus Procolobus
	Hylobatidae		Hylobates
	Pongidae		Pan Pongo Gorilla
SINGES DU NOUVEAU MONDE	Callitrichidae		Cebuella Callithrix Saguinus Callimico Leontopithecus
	Cebidae	Cebinae	Cebus Saimiri
		Aotinae	Aotus Callicebus
		Pitheciinae	Pithecia Chiropotes Cacajao
		Alouattinae	Alouatta
Atelinae	Lagothrix Brachyteles Ateles		

Tab.1 : Classification simplifiée du sous-ordre des simiens

1.2 Présentation des espèces les plus utilisées en recherche biomédicale (46, 109)

Les espèces les plus utilisées en recherche biomédicale sont :

- le macaque rhésus ou *Macaca mulatta* ;
- le macaque cynomolgus ou *Macaca fascicularis* ;
- le babouin ou *Papio papio* ;
- le singe vert ou *Cercopithecus aethiops* ;
- le singe écureuil ou *Saimiri sciureus* ;
- le marmouset commun ou *Callithrix jacchus* ;
- le tamarin pinché ou *Saguinus oedipus* ;
- le singe hibou ou *Aotus trivirgatus* ;
- le microcèbe ou *Microcebus murinus* ;
- le chimpanzé ou *Pan troglodytes* (bien qu'il soit de moins en moins utilisé pour des raisons essentiellement éthiques, également de coût et de difficultés de maintenance en laboratoire).

Les macaques, babouins, singes verts, microcèbes et chimpanzés sont des PNH de l'Ancien Monde. Toutes les autres espèces sont des PNH du Nouveau Monde. Les macaques sont originaires d'Asie. Les babouins, singes verts, microcèbes et chimpanzés sont originaires d'Afrique.

Le babouin pèse entre 12 et 24 kg et mesure entre 61 et 84 cm. L'espérance de vie est de 40 ans. L'âge adulte est atteint à 4-6 ans.



Fig.1 -Photographie de babouin-Site Internet :www.salysenegal.net

Le macaque rhésus pèse entre 4 et 11 kg et mesure entre 47 et 63 cm. L'espérance de vie est de 30 ans. L'âge adulte est atteint à 4 ans.



Fig.2-Photographie de macaque rhésus-Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le macaque cynomolgus pèse entre 2 et 8 kg et mesure entre 38 et 65 cm. L'espérance de vie est de 30 ans. L'âge adulte est atteint à 4 ans.



Fig.3-Photographie de macaque fascicularis- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le singe vert pèse entre 2 et 6 kg et mesure entre 30 et 60 cm. L'espérance de vie est de 25 ans. L'âge adulte est atteint à 4 ans.



Fig.4-Photographie de singe vert- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le singe écureuil pèse entre 600 et 1200 g et mesure entre 26 et 37 cm. L'espérance de vie est de 20 ans. L'âge adulte est atteint à 2-3 ans.



Fig.5-Photographie de singes écureuils- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le marmouset pèse entre 200 et 300 g et mesure entre 17 et 20 cm. L'espérance de vie est de 12 ans et l'âge adulte est atteint à 1 an.



Fig.6-Photographie de marmousets- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le tamarin pèse entre 400 et 500 g et mesure entre 20 et 24 cm. L'espérance de vie est de 13 ans et l'âge adulte est atteint à 18 mois.



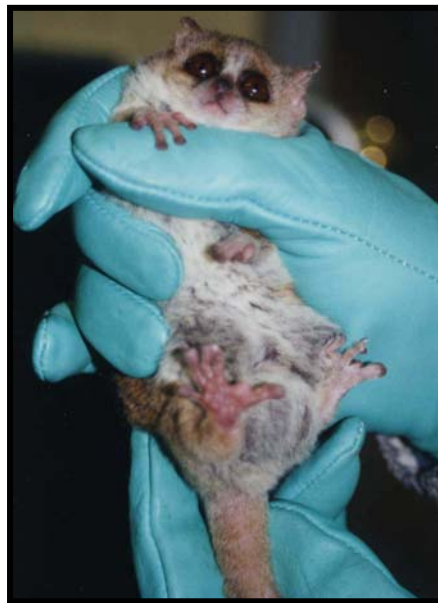
Fig.7-Photographie de tamarin- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Le singe hibou pèse entre 800 et 1000 g et mesure entre 30 et 42 cm. L'espérance de vie est de 20 ans. L'âge adulte est atteint à 2-3 ans.

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (LZW)
sont requis pour visionner cette image.

Fig.8-Photographie de singe hibou-(59)

Le microcèbe pèse entre 60 et 100 g.



*Fig.9-Photographie de microcèbe- Dr Fanélie Wanert,
Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.*

Le chimpanzé pèse entre 30 et 60 kg et mesure entre 74 et 96 cm. L'espérance de vie est de 50 ans et l'âge adulte est atteint à 10 ans.

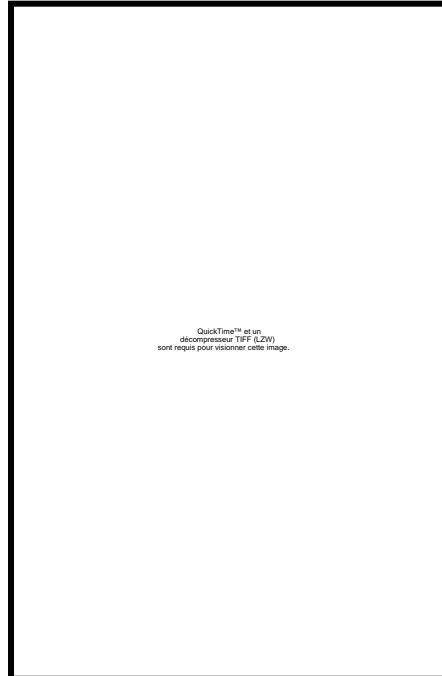


Fig.10-Photographie de chimpanzé-

2. La proximité phylogénétique (68, 118)

2.1 Présentation

Les primates non humains sont les animaux qui présentent la plus étroite proximité phylogénétique avec l'homme.

Cette grande proximité avec ce qu'elle implique en termes de similitudes morphologiques, anatomiques, physiologiques ou encore comportementales, font des PNH des modèles animaux de choix en recherche biomédicale humaine.

2.2. Les différents paramètres qui permettent d'estimer la proximité phylogénétique

La proximité phylogénétique entre les PNH et l'homme a été évaluée sur la base de différents critères. Parmi eux, nous pouvons citer : les ressemblances chromosomiques (aspects qualitatifs et quantitatifs), les caractéristiques immunologiques des différentes espèces, la conservation de certaines protéines, les possibilités d'hybridation ADN-ADN

interspécifiques, ou encore l'existence de séquences d'acides nucléiques hautement conservées au sein de l'ordre des primates (68).

2.2.1 Les caractéristiques chromosomiques des différentes espèces de primates

Dans ce paragraphe, la morphologie et l'organisation des chromosomes des différentes espèces de primates ne seront pas abordées.

L'étude des chromosomes a été un des premiers moyens de comparaison phylogénique au sein de l'ordre des primates.

A ce jour, le caryotype de toutes les espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale a été décrit. Le caryotype est variable d'une espèce à l'autre mais respecte toujours un certain ordre de grandeur.

Si le nombre de chromosomes est généralement constant au sein d'une même espèce de primate, il existe quelques exceptions comme certains babouins, les gibbons ou encore les vervets, espèces chez lesquelles il est possible d'observer des variations du nombre de chromosomes (68).

ESPECE	<u>Homme</u>	<u>Chimpanzé</u>	<u>Macaques/Babouins</u>	<u>Singe vert</u>
NOMBRE DE CHROMOSOMES (2n)	46	48	42	48-72

Tab.2 : Les caryotypes des principaux PNH utilisés en recherche biomédicale, en comparaison avec le caryotype de l'homme

2.2.2 Les caractéristiques immunologiques des primates

Les caractéristiques immunologiques semblent être remarquablement conservées au sein de l'ordre des primates, en particulier entre l'homme et les PNH. Les similitudes qui existent, en termes de propriétés antigéniques, entre l'homme et les PNH sont illustrées, dans les lignes qui suivent, au travers de deux exemples précis :

- 1) les caractéristiques antigéniques de l'albumine ;
- 2) les caractéristiques antigéniques des hématies.

2.2.2.1 Généralités relatives aux caractéristiques antigéniques de l'homme et des PNH (8)

Les caractéristiques antigéniques de l'homme présentent d'importantes similitudes avec celles des PNH, ce dont témoigne l'absence chez l'homme d'Ac naturels (ou préformés) dirigés contre les Ag des PNH de l'Ancien Monde, alors que des Ac naturels existent contre les déterminants antigéniques de toutes les autres espèces de mammifères.

2.2.2.2 Les caractéristiques antigéniques de l'albumine

L'albumine est, depuis de nombreuses années (près de 80 ans), considérée comme un bon critère de comparaison interspécifique. Elle a été extrêmement étudiée chez les primates, études qui ont fortement contribué à l'élaboration de l'arbre phylogénétique de ces espèces. Ce sont, en particulier, les caractéristiques antigéniques de l'albumine qui ont été étudiées chez les différentes espèces et retenues comme critères de comparaison interspécifique. De nombreuses réactions croisées ont été décrites.

ESPECE	<u>Homme</u>	<u>Chimpanzé</u>	<u>Babouin</u>	<u>Chien</u>
% DE REACTION	100%	95%	73%	25%

Tab.3 : Pourcentages de réactivité obtenus après mise en présence d'un sérum anti-albumine humain et de différentes albumines simiennes. Le pourcentage obtenu lors de réaction croisée entre le sérum humain et l'albumine de chien est indiqué à titre de comparaison.

On constate que l'albumine est une protéine remarquablement conservée au sein de l'ordre des primates, ce qui est considéré comme un témoignage d'une proximité phylogénétique étroite entre les différentes espèces de primates.

2.2.2.3 Les caractéristiques antigéniques des globules rouges (118)

Les groupes sanguins ABO se retrouvent chez l'homme, chez les singes anthropoïdes et chez les Cercopithecidae et les Cebidae.

Il existe également des similitudes entre le système de groupe sanguin humain Rh et le système de groupe sanguin RCEF du chimpanzé.

ESPECES	NOMBRE D'ANIMAUX OBSERVES	GROUPE A	GROUPE B	GROUPE AB	GROUPE O
Chimpanzé	1132	967	–	–	165
Macaque rhésus	189	40	77	23	49
Babouin	1217	578	425	3	211
Singe vert	116	25	15	–	76

Tab.4 : Distribution des groupes sanguins ABO chez les principales espèces de PNH utilisées en laboratoire(118)

2.2.2.4 Remarques

1) Nous avons présenté dans ce paragraphe deux exemples. Notons que les caractéristiques antigéniques de beaucoup d'autres protéines ont été étudiées afin d'établir l'arbre phylogénétique des primates, notamment les transferrines et les thyroglobulines.

2) Les études portant sur les caractéristiques antigéniques de l'albumine et de la transferrine ont permis d'estimer les dates suivantes :

- date de séparation des singes anthropoïdes et des prosimiens : 70 millions d'années ;
- date de séparation des singes de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde : 35 millions d'années ;

- date de séparation des Cercopithecoidea et des Hominoidea : 20 millions d'années.

2.2.3 La conservation de certaines protéines telle que l'hémoglobine au sein de l'ordre des primates (68)

Les chaînes α et β de l'hémoglobine sont rigoureusement identiques chez l'homme et le chimpanzé. Pour ce qui est de l'hémoglobine des autres singes anthropoïdes, quelques acides aminés diffèrent par rapport à l'hémoglobine humaine. Ainsi, deux acides aminés diffèrent entre l'hémoglobine du gorille et celle de l'homme ou du chimpanzé.

Ceci démontre une proximité phylogénétique plus étroite entre l'homme et le chimpanzé qu'entre l'homme et le gorille.

3. Les similitudes anatomiques et physiologiques

De nombreuses similitudes anatomiques et physiologiques existent entre l'homme et les PNH. Ces similitudes sont marquées pour la physiologie de la reproduction, l'anatomie de l'appareil génital ou encore l'organisation du système nerveux. Elles sont décrites dans le paragraphe suivant.

4. Les domaines d'application actuels des PNH en recherche biomédicale

4.1 La participation des PNH dans les avancées biomédicales du 20^{me} siècle

Au cours du siècle précédent, de très nombreuses avancées biomédicales ont pu être faites grâce à l'utilisation des animaux et, notamment, grâce à l'utilisation des PNH. En effet, la proximité morphologique, anatomique, physiologique et génétique entre l'homme et les PNH fait de ces derniers des modèles animaux de choix en recherche biomédicale.

Afin d'illustrer l'importance du rôle que les PNH ont joué ces dernières décennies dans le domaine biomédical, nous présentons ici une liste non exhaustive des grandes avancées biomédicales liées, plus ou moins étroitement, à leur utilisation. Ces grandes avancées sont énumérées par ordre chronologique.

1900

- Découverte des composants sanguins
- Traitement du « pellagra »

1920

- Mise au point de la méthode diagnostique et du traitement de la fièvre typhoïde

1930

- Découverte du virus des oreillons
- Anesthésie moderne et agents de blocage neuromusculaire

1940

- Découverte du facteur rhésus et notion de groupes sanguins
- Traitement de l'arthrite rhumatoïde

1950

- Développement des vaccins contre la poliomyélite et contre la fièvre jaune
- Chlorpromazine et ses dérivés
- Chimiothérapie contre les cancers

1960

- Développement du vaccin contre la rougeole
- Description anatomique du cœur et des artères
- Développement de thérapeutiques utilisant la cortisone
- Mise au point des greffes de la cornée

1970

- Description d'interactions entre les virus oncogènes et le matériel génétique
- Compréhension des virus lents à tropisme pour le système nerveux
- Traitement de la lèpre

1980

- Traitement de la malnutrition lors d'aversion alimentaire post chimiothérapie
- Traitement de la cataracte congénitale et du « lazy eye » des enfants
- Premier modèle animal pour la recherche sur la maladie de Parkinson
- Greffe de poumon et cœur dans le traitement de l'hypertension cardio-pulmonaire
- Premier vaccin contre l'hépatite B
- Développement de la cyclosporine et autres substances anti-rejet
- Identification de co-facteurs psychophysiologiques impliqués dans la dépression, l'anxiété et la phobie
- Description de l'efficacité d'un traitement précoce d'AZT chez le macaque rhésus infecté par le VIH

1990

- Développement d'un modèle PNH pour le traitement du diabète
- Participation à la caractérisation de certaines maladies infectieuses émergentes
- Compréhension des mécanismes et désordres hormonaux liés à la puberté
- Etudes de certains désordres génétiques sur des cellules embryonnaires de primates

2000

- Etude des effets du paludisme sur la femme enceinte et sur le fœtus
- Le macaque rhésus devient le premier modèle animal pour le développement de traitements anti-VIH
- Développement d'une thérapie génique pour traiter la maladie de Parkinson : Utilisation chez le singe, d'un gène qui amplifie la production de dopamine et renforce les cellules du cerveau

4.2 Les différentes thématiques de recherche

4.2.1 Infectiologie

Du fait de la proximité phylogénétique qui existe entre l'homme et les PNH, beaucoup d'agents pathogènes capables d'infecter l'homme sont capables d'infecter les PNH. Pour cette raison, les PNH sont des modèles animaux de choix pour étudier de nombreux agents infectieux. Parmi les agents infectieux pour lesquels les PNH ont joué et continuent à jouer un rôle central dans la compréhension des cycles infectieux et le développement de traitements

contre les infections humaines, nous retiendrons principalement : le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), le Virus de la Leucose Humaine (HTLV), les virus des Hépatites (A, B et C), les prions et *Plasmodium* (agent responsable du paludisme).

4.2.1.1. Rôle des PNH dans les études portant sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (81, 90, 91, 98, 111, 129)

Le seul animal qui soit sensible à l'infection par le VIH est le chimpanzé. L'infection du chimpanzé par le VIH présente la grande particularité de ne pas conduire à un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (98, 129). Pour ces raisons, le chimpanzé a longtemps été utilisé comme modèle animal pour étudier le VIH. Grâce aux études faites sur des chimpanzés, les scientifiques ont cherché à élucider les mécanismes de résistance au SIDA. Cependant, pour des raisons d'éthique, la communauté scientifique s'est tournée vers des modèles animaux de substitution au modèle chimpanzé comme le singe vert d'Afrique infecté par le Virus d'Immunodéficience Simienne (SIV) et le macaque, également infecté par le SIV.

Le SIV est un virus qui appartient à la famille des Lentivirus comme le VIH. Seuls les singes africains sont naturellement réceptifs au SIV. Chez l'hôte naturel, l'infection par le SIV est presque toujours asymptomatique, n'induisant pas un SIDA. Par contre, l'infection d'un hôte non naturel tel que le macaque, induit un SIDA.

Deux modèles animaux sont désormais utilisés pour comprendre, d'une part, les mécanismes de l'infection par un lentivirus, d'autre part, les mécanismes de la résistance au développement d'un SIDA. Ces deux modèles sont : le singe vert d'Afrique infecté par le SIV et le macaque infecté par le SIV (90).

4.2.1.2 Prions et PNH (38)

Seuls les PNH reproduisent les caractéristiques physiopathologiques de l'encéphalopathie dégénérative associée à l'infection de l'homme par les prions. Ce sont donc les seuls modèles animaux utilisables pour essayer d'élaborer des stratégies thérapeutiques contre les maladies à prions. Deux espèces de PNH se révèlent être particulièrement sensibles à l'infection par les prions : les macaques et les saïmiris (singes écureuils). Chez le macaque, après une inoculation par voie intra-cérébrale, l'incubation dure 3 ans. Chez le saïmiri, toujours après une inoculation par voie intra-cérébrale, l'incubation est encore plus courte : 18 à 24 mois.

4.2.1.3 Paludisme et PNH (2, 33, 41, 63, 126, 141)

Le paludisme représente un très grave problème de santé publique dans le monde, en particulier dans les pays du sud (Afrique sub-saharienne, Amérique du Sud et Asie). Le paludisme touche majoritairement les enfants et les femmes enceintes et est associé à un taux de mortalité extrêmement élevé de l'ordre d'un à trois millions de morts par an, essentiellement des enfants de moins de cinq ans.

Le paludisme est une maladie parasitaire liée à l'infection par un parasite du genre *Plasmodium*. Quatre espèces de *Plasmodium* sont associées au paludisme, deux sont particulièrement importantes : *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium vivax* est l'espèce la plus répandue (incriminée dans la majorité des cas de paludisme), par contre *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus pathogène (associée à la majorité des cas de paludisme à évolution clinique mortelle).

Il n'existe pas à ce jour de vaccin anti-paludique pleinement satisfaisant. En ce qui concerne les traitements anti-paludiques, plusieurs molécules ont été identifiées comme ayant des propriétés anti-paludiques : la quinine, la chloroquinine et, plus récemment, la méfloquine. Malheureusement des phénomènes de résistance aux molécules anti-paludiques se développent de plus en plus. Il apparaît donc tout à fait urgent de développer de nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme.

La complexité des cycles parasitaires impose d'étudier la physiopathologie de l'infestation et de tester l'efficacité de traitements ou vaccins anti-paludiques sur un modèle animal sensible à l'infestation par *Plasmodium*.

Plusieurs espèces de PNH du Nouveau Monde s'avèrent être très sensibles à l'infestation expérimentale par *Plasmodium vivax* et *Plasmodium falciparum* (bien que ces espèces ne semblent pas être sensibles naturellement à l'infection). Les singes du genre *Aotus* (singes d'Amérique Centrale et du Sud) semblent être les animaux les plus sensibles à l'infestation par *Plasmodium vivax* et *falciparum*. Pour cette raison, ils ont longtemps été considérés comme des modèles animaux de choix pour étudier la physiopathologie de l'infestation par *Plasmodium*, ainsi que pour tester des traitements et des candidats vaccins anti-paludiques. De façon à induire une infection prolongée et une parasitémie élevée, le modèle « singe *Aotus* splénectomisé » a été développé en recherche sur le paludisme. Ce modèle présente cependant l'inconvénient de ne pas pouvoir être utilisé pour étudier la réponse immunitaire de l'hôte à l'infestation par *Plasmodium*.

Face à la difficulté à élever en captivité des singes *Aotus*, il a été nécessaire d'avoir recours à un autre modèle animal sensible à l'infestation par *Plasmodium* : le singe écureuil (*Saimiri*

sciureus). Le saïmiri est actuellement l'espèce non rongeur la plus utilisée en recherche sur le paludisme. Le macaque rhésus est également utilisé, bien qu'il soit moins sensible à l'infestation.

4.2.1.4 PNH et HTLV (56)

Le virus HTLV (Human T cell Lymphotropic Virus) est un rétrovirus lymphotrope qui comprend deux types : HTLV-1 et HTLV-2. HTLV-1 est associé à la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL) et à la paraplégie spastique tropicale. Le virus STLV, également un rétrovirus lymphotrope, affecte de façon endémique de nombreuses espèces de singes de l'Ancien Monde. L'infection de PNH de l'Ancien Monde par le STLV ne semble conduire que très rarement à des cas de leucémie T comparables à ceux que peut induire l'infection de l'homme par HTLV-1. Plusieurs espèces de PNH de l'Ancien Monde infectées par STLV sont étudiées, en tant que modèles d'étude de l'infection de l'homme par HTLV.

4.2.1.5 PNH et virus de l'hépatite B (44, 105)

Plus de 350 millions de personnes dans le monde sont porteuses du virus de l'hépatite B. L'infection par le virus de l'hépatite B est associée à un risque élevé de développer, en moyenne 20 à 40 ans après l'infection, une cirrhose du foie susceptible d'évoluer ensuite vers un carcinome hépatocellulaire.

Le chimpanzé est la seule espèce animale de laboratoire qui soit sensible à l'infection par le virus de l'hépatite B (l'infection du chimpanzé par le virus de l'hépatite B est asymptomatique). Le chimpanzé a joué un rôle majeur dans l'étude de la physiopathologie de l'infection, ainsi que dans le développement du vaccin contre l'hépatite B.

4.2.1.6 PNH et virus de l'hépatite C (44, 78, 79, 103)

Le virus de l'hépatite C (VHC) touche actuellement 3% de la population mondiale, soit environ 180 millions de personnes. L'infection par le virus de l'hépatite C est associée à un risque élevé de développer une hépatite chronique, puis en moyenne 20 ans après l'infection, une cirrhose du foie susceptible d'évoluer en hépatocarcinome. De ce fait, l'infection par le virus de l'hépatite C est à ce jour la première indication de greffe de foie dans les pays occidentaux.

Il n'existe pas à ce jour de vaccin contre l'infection par le virus de l'hépatite C. Le seul traitement disponible repose sur une bithérapie associant l'interféron pégylé et la ribavirine. Ce traitement n'est malheureusement efficace que contre certains génotypes viraux.

Il est donc indispensable de développer de nouveaux traitements contre l'infection par le virus de l'hépatite C.

Comme pour le virus de l'hépatite B, le seul animal utilisé en laboratoire qui soit sensible à l'infection par le virus de l'hépatite C est le chimpanzé. Pour cette raison, ce dernier a joué un rôle central dans la compréhension de la physiopathologie de l'infection, dans l'étude des modalités de transmission du virus ainsi que dans la mise au point des traitements anti-VHC. Cependant, notamment pour des raisons d'éthique, il est désormais extrêmement difficile d'avoir recours au modèle chimpanzé en recherche biomédicale. Ainsi, depuis quelques années, d'importants efforts sont faits en vue de développer des modèles de substitution au chimpanzé. Un virus extrêmement proche du virus de l'hépatite C (appartenant également à la famille des *Flaviviridae*, présentant une organisation génomique similaire à celle du VHC et un pourcentage d'identité en séquence nucléotidique de 28-33% avec le VHC) a été décrit il y a une dizaine d'années : Le GBV-B (GB correspondant aux initiales du patient à partir duquel le virus a été initialement isolé). Il s'agit d'un virus admettant apparemment comme hôte naturel un petit PNH du Nouveau Monde, le tamarin (*Saguinus*) et pouvant infecter expérimentalement plusieurs espèces de PNH dont, les tamarins, les marmousets et les singes hibou.

L'infection expérimentale du tamarin par le GBV-B conduit, le plus souvent, à une hépatite aiguë associée à une virémie élevée (100 à 1000 fois supérieure à celle observée dans le cas de l'infection de l'homme par le VHC). Le tamarin (dans une moindre mesure le marmouset) infecté par le GBV-B est actuellement considéré comme un modèle d'étude potentiel pour le VHC.

4.2.1.7 PNH et virus des hépatites A, E et Delta (54, 107)

Les principaux virus associés chez l'homme à des hépatites (Virus de l'hépatite C, B, A et E) présentent un spectre d'hôte très étroit et ne peuvent le plus souvent qu'infecter les primates (humains et non humains). De ce fait, les PNH jouent un rôle central, non seulement dans la recherche sur le VHC et le VHB (comme cela a été décrit dans les deux paragraphes précédents), mais également dans la recherche concernant d'autres virus associés à des hépatites : Virus de l'hépatite A (VHA) et Virus de l'hépatite E (VHE).

Les espèces animales les plus sensibles à l'infection par le VHA (par voie intra-veineuse) sont le chimpanzé et le tamarin (*Saguinus mystax*). Actuellement, les quatre vaccins contre VHA (inactivés) qui sont sur le marché ont été testés sur modèle PNH. De même, l'unique vaccin anti-VHA vivant atténué (commercialisé en Chine) a été développé et testé sur PNH.

Les espèces animales les plus sensibles à l'infection par le VHE sont les macaques rhésus et cynomolgus. Les PNH ont permis de caractériser le VHE, de déterminer le nombre de sérotypes de VHE et ont joué un rôle important dans les tests pré-cliniques des candidats vaccins anti-VHE.

L'espèce animale la plus sensible à l'infection par le virus de l'hépatite Delta est le chimpanzé.

4.2.2 Neurologie

4.2.2.1 Utilisation des PNH dans l'étude des maladies neurodégénératives d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington

Les PNH sont utilisés comme modèles expérimentaux pour étudier les maladies neurodégénératives car beaucoup de gènes exprimés dans le cortex préfrontal de l'homme sont également exprimés dans celui des PNH. En particulier, plusieurs gènes dont l'expression est associée, chez l'homme, à la maladie d'Alzheimer sont également exprimés chez certains PNH.

4.2.2.1.1 La maladie d'Alzheimer (137)

Les PNH présentant des lésions au niveau du plancher du cerveau antérieur (suite à une intoxication par un neurotoxique) représentent un modèle animal très utile pour étudier les déficits associés à la maladie d'Alzheimer.

4.2.2.1.2 La maladie de Parkinson (43, 47, 66, 97, 120)

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative atteignant principalement les personnes âgées. Elle est consécutive à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire située dans le mésencéphale. Actuellement, aussi bien l'origine que la physiopathologie de cette maladie sont encore très imparfaitement connues. Ce manque de connaissances est un facteur limitant à l'élaboration de traitements efficaces, notamment de traitements neuroprotecteurs.

Les études portant sur la maladie de Parkinson ne pouvant pas être intégralement effectuées *in vitro*, il est indispensable de disposer de modèles animaux adéquats.

Le modèle idéal de la maladie de Parkinson devrait présenter les caractéristiques suivantes (120) :

- permettre facilement de détecter les déficits moteurs liés à la maladie de Parkinson ;
- présenter une dégénérescence sélective et croissante des neurones dopaminergiques en rapport avec le vieillissement ;
- présenter des inclusions cytoplasmiques au niveau des neurones atteints.

Les modèles animaux pour l'étude de la maladie de Parkinson consistent en l'administration de neurotoxiques à des animaux, essentiellement des rongeurs et des PNH. Selon les voies d'administration des neurotoxiques, le tableau clinique généré n'est pas le même.

Les trois neurotoxiques utilisables à ces fins sont : le 6-OHDA (6-hydroxydopamine) , le MPTP (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) et la roténone.

Les tableaux clinique et lésionnel diffèrent en fonction d'une part, de l'espèce animale et d'autre part, du type de neurotoxique employé.

Le seul modèle qui permette de reproduire les tableaux clinique et lésionnel observés chez l'homme est le singe vert africain, ou vervet, traité au MPTP.

Le vervet est la seule espèce de PNH qui développe systématiquement, après intoxication au MPTP, la triade de symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson : akinesie, rigidité et tremblements à faible fréquence (de l'ordre de 6 Hz). Le MPTP ne semble induire de symptômes de type « parkinsonien » que chez les primates (homme et primates non humains tels que les macaques, vervets et babouins) et chez les invertébrés. En particulier, le modèle rongeur apparaît insensible au MPTP.

Il est important de préciser que le modèle Vervet/MPTP ne peut pas être considéré comme un modèle idéal pour l'étude de la maladie de Parkinson. En effet, la maladie observée chez le vervet traité au MPTP évolue sur un mode aigu voire sub-aigu, alors que la maladie de Parkinson chez l'homme évolue, le plus souvent, sur un mode chronique. On peut également signaler que les modèles « invertébrés/MPTP » sont également envisageables pour l'étude de cette maladie et suscitent d'ailleurs un intérêt tout particulier depuis quelques années.

Si le modèle « Vervet/MPTP » est, à l'heure actuelle, le modèle qui reproduit le plus « fidèlement » la maladie de Parkinson humaine, d'autres modèles ont été décrits. On peut notamment citer les modèles rongeurs ou chats traités par le 6-OHDA.

4.2.2.1.3 La maladie de Huntington (16)

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative à caractère héréditaire (type autosomal dominant) qui se caractérise par des mouvements désordonnés involontaires, une diminution des capacités intellectuelles et une dégénérescence primaire progressive des neurones du striatum.

Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace contre la maladie de Huntington.

Deux types de modèles animaux sont utilisés pour étudier la maladie de Huntington et développer des traitements contre cette affection : le modèle rongeur et le modèle PNH (macaques et babouins). Le modèle PNH présente l'immense avantage, par rapport au modèle rongeur, de reproduire, après intoxication par un agoniste de la dopamine (l'apomorphine), le tableau clinique et le tableau lésionnel de la maladie de Huntington (mouvements désordonnés involontaires et lésions neuronales du striatum).

4.2.2.2 Utilité du modèle PNH dans la mise au point des greffes de cellules souches dans le système nerveux humain (69)

Ces dernières années, la greffe de cellules souches dans le système nerveux central a été explorée en utilisant le modèle murin. L'utilisation de greffes de cellules souches dans le traitement des maladies neurodégénératives pourrait en effet être d'un grand intérêt.

Les premiers résultats de ces études ont montré que chez la souris, la greffe de cellules ES dans le système nerveux central pouvait conduire à la différenciation de neurones parfaitement capables de survivre, voire de migrer et de s'intégrer au cerveau.

Cependant, il semblerait que la biologie des cellules ES/EG de l'homme soit très différente de celle des cellules de souris. Il apparaît très dangereux d'extrapoler à l'homme les résultats qui ont été obtenus à partir du modèle murin. Il est primordial de développer un modèle animal valide avant de pratiquer, chez l'homme, des greffes de cellules souches dans le système nerveux central. Compte tenu des analogies observées entre les cellules ES/EG de l'homme et celles du singe, ce dernier semble à l'heure actuelle l'animal le plus adapté à ces études.

4.2.2.3 L'angiopathie cérébrale amyloïde (134)

L'angiopathie cérébrale amyloïde est un facteur de risque important d'hémorragies cérébrales et est fréquemment associée à la maladie d'Alzheimer. Les PNH, en particulier les macaques et les singes écureuil (saïmiris), sont les modèles animaux de choix pour le développement de traitements contre cette maladie. En effet, les PNH présentent spontanément, en vieillissant, des dépôts β -amyloïdes sur les parois des vaisseaux sanguins cérébraux (contrairement aux rongeurs qui n'en présentent pas spontanément).

4.2.2.4 La sclérose multiple (60)

La sclérose multiple est une maladie auto-immune où les lymphocytes T CD4+ réagissent avec les protéines de myéline.

Le rôle des PNH est essentiel dans les tests pré-cliniques des traitements développés pour lutter contre cette affection, car ces traitements sont souvent actifs uniquement chez les primates. Par ailleurs, les PNH sont sensibles à l'infection par de nombreux agents neuroinvasifs susceptibles d'induire une démyélinisation et sont donc facilement utilisables en tant que modèles animaux pour étudier cette maladie.

Les espèces de PNH utilisées sont les macaques (rhésus et cynomolgus) et de plus en plus les marmousets.

4.2.3 Physiologie et affections de la reproduction

4.2.3.1 Physiologie de la reproduction, anatomie de l'appareil génital (55)

La physiologie de la reproduction humaine a été décrite, pour une grande partie, grâce à des observations et à des expérimentations effectuées sur des PNH.

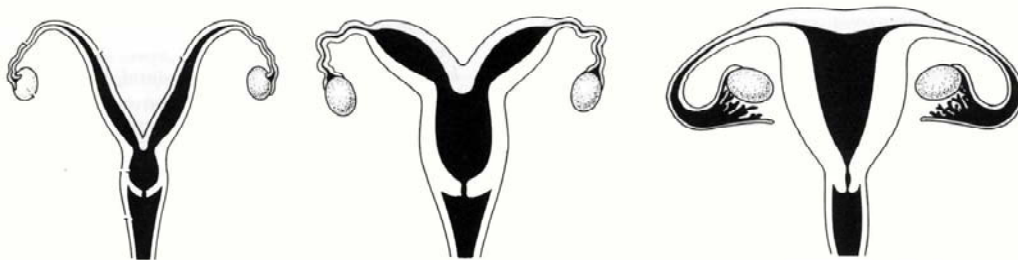
Le cycle menstruel de la femme a pu être décrit, d'un point de vue endocrinien, grâce à l'utilisation du macaque cynomolgus comme modèle animal (en raison des similitudes qui existent entre la femme et les PNH) (23). Le macaque rhésus n'a pas ou peu été utilisé car son activité sexuelle présente un caractère saisonnier.

Le macaque cynomolgus a également été un modèle précieux pour l'étude des contrôles endocriniens de la reproduction de l'homme (132). En particulier, le contrôle hormonal de la spermatogénèse, chez le macaque cynomolgus, est analogue à celui de l'homme. Là encore, le

caractère saisonnier de l'activité sexuelle du macaque rhésus rend difficile l'utilisation de cette espèce dans ce domaine de recherche.

Enfin, les PNH ont joué un rôle central dans l'étude et l'élucidation des mécanismes de la gestation chez la femme. Ce rôle central s'explique par de nombreuses analogies entre la femme et les PNH, parmi lesquelles nous citons :

- l'anatomie de l'utérus (l'utérus présente une cavité unique chez les primates, à la différence de l'utérus bifide des autres espèces animales utilisables en recherche, voir Fig.11) ;
- un placenta type hémochorial, incapable de convertir les stéroïdes C21 en stéroïdes C19 ;
- des voies de synthèse de la progestérone et des oestrogènes totalement indépendantes l'une de l'autre ;
- la notion d'unité foeto-placentaire nécessaire à la synthèse des oestrogènes ;
- l'absence d'un signal endocrinien détectable avant la parturition (en d'autres termes une absence de baisse visible de la progestéronémie dans la période qui précède la parturition) ;
- une régulation stéroïdienne de la gestation très comparable.



Uterus bicorne

Uterus intermédiaire
(prosimiens)

Uterus unicorne
(simiens)

Fig.11-Schémas des différents types d'utérus-(46)

4.2.3.1.1 La ménopause (70)

Durant les cent dernières années, la moyenne d'âge de la ménopause n'a quasiment pas changé, alors que la durée de vie a considérablement augmenté. Ceci a pour conséquence

directe une augmentation du nombre d'années de vie des femmes ménopausées et donc une augmentation des pathologies liées à la ménopause.

Les principales pathologies qui ont été décrites comme pouvant avoir un lien avec la ménopause sont : l'ostéoporose, certaines maladies cardiovasculaires et certains cancers (tels que le cancer du sein, de l'endomètre, du col de l'utérus ou encore de l'ovaire). Compte tenu de l'augmentation de la fréquence de ces maladies, il apparaît de plus en plus important de disposer de traitements efficaces pour lutter contre elles.

Dans le domaine de la recherche sur l'ostéoporose, le modèle animal non rongeur le mieux caractérisé est la femelle macaque cynomolgus ovariectomisée.

Les macaques rhésus et les babouins sont utilisés dans une bien moindre mesure pour mettre au point des thérapies hormonales de substitution à la ménopause.

Remarque : si l'utilité du modèle « femelle macaque cynomolgus ovariectomisée » est reconnue pour les études portant sur l'ostéoporose, elle doit encore être démontrée pour les études portant sur d'autres maladies osseuses et en particulier sur l'ostéoarthrite.

4.2.3.1.2 La gestation (55)

Comme cela a été évoqué dans le paragraphe 4.2.3.1 de cette partie, les mécanismes de la gestation (en particulier le contrôle endocrinien de la gestation) ont été en grande partie élucidés grâce à l'utilisation des PNH.

Les PNH sont considérés comme les modèles animaux de choix dans la mise au point des techniques de chirurgie fœtale *in utero*. En effet, l'utérus des primates est beaucoup plus réactif aux traumatismes chirurgicaux que l'utérus des autres espèces animales utilisées en recherche biomédicale. Or, le principal danger de la chirurgie fœtale chez la femme (comme chez les PNH) est représenté par le risque d'accouchement prématuré dans les 24 heures qui suivent l'opération.

Les PNH sont également des modèles de choix pour étudier l'effet de l'hypoxie sur la vitalité fœtale *in utero* (ces conditions se rencontrent, parfois, lors d'hypertension maternelle).

Enfin, les PNH sont utilisés afin d'étudier les mécanismes de l'accouchement prématuré.

4.2.4 Toxicologie (124, 136)

En toxicologie, l'utilisation des PNH, à titre de modèle animal « non rongeur », a considérablement augmenté ces dernières années. Ceci est particulièrement vérifié en toxicologie de la reproduction et du développement.

Pour de nombreux tests toxicologiques, le recours au modèle PNH est désormais incontournable.

Un des arguments forts que l'on peut avancer pour justifier l'augmentation d'utilisation des PNH en toxicologie est l'absence d'interactions de beaucoup d'immunothérapies avec les récepteurs tissulaires des rongeurs. Dans bien des cas, les immunothérapies testées ne peuvent interagir qu'avec des tissus provenant de PNH, ce qui impose souvent l'utilisation du modèle primate dans les tests pré-cliniques de toxicité.

Les espèces de PNH les plus couramment utilisées en toxicologie sont les macaques rhésus (*Macaca mulatta*), cynomolgus (*Macaca fascicularis*) ainsi que le marmouset commun (*Callithrix jacchus*), avec une préférence pour le macaque cynomolgus.

Dans le cadre de l'utilisation du macaque rhésus en toxicologie de la reproduction, le caractère saisonnier de l'activité sexuelle de cette espèce doit être impérativement pris en compte par l'expérimentateur.

Bien que le marmouset soit un modèle animal très intéressant en toxicologie générale, son utilisation en toxicologie de la reproduction et du développement est à éviter. En effet, les contrôles endocriniens de la fonction de reproduction du marmouset diffèrent grandement de ceux de l'homme.

4.2.4.1 Toxicologie de la reproduction et du développement (22, 23, 39, 74, 136)

Les paramètres de reproduction de l'homme présentent une analogie frappante avec ceux de certaines espèces de PNH et, en particulier, ceux des macaques cynomolgus. De ce fait, les macaques (particulièrement les cynomolgus) constituent des modèles animaux extrêmement précieux (notamment bien plus précieux que les rongeurs) dans les études pré-cliniques de toxicité sur la fonction de reproduction (fertilité du mâle et de la femelle) et sur le développement embryonnaire et fœtal. A titre d'exemple, afin d'illustrer l'importance du recours au modèle PNH dans les tests pré-cliniques de toxicité sur la reproduction, nous rappelons que le pouvoir tératogène du thalidomide aurait vraisemblablement pu être démontré à temps, si la toxicité du thalidomide avait été testée sur modèle PNH et non uniquement sur modèle rongeur.

4.2.4.2 Exemples d'autres études toxicologiques où les PNH jouent un rôle central (22, 23, 95)

La richesse du répertoire comportemental des PNH, ainsi que les analogies qui ont pu être établies entre le répertoire comportemental des PNH et celui de l'homme, font des PNH des modèles animaux de choix dans l'étude de l'impact de certains agents neurotoxiques sur le comportement.

Par ailleurs, l'existence de périodes prolongées d'enfance et d'adolescence chez les PNH contribue également à l'utilité de ce modèle en neurotoxicologie. En effet l'enfance et l'adolescence sont des périodes particulièrement sensibles à l'acquisition de troubles du comportement.

Les espèces les plus couramment utilisées en neurotoxicologie sont les macaques (rhésus et surtout cynomolgus).

Toujours pour des raisons d'analogies frappantes entre les PNH et l'homme, les PNH sont très fréquemment utilisés en qualité de modèle animal « non rongeur », dans les tests pré-cliniques d'immunotoxicité et dans ceux de toxicité sur l'œil.

4.2.5 Pharmacologie (42, 117)

Les PNH sont les modèles animaux « non rongeurs » de choix pour le développement de nombreux médicaments. En particulier, le rôle des PNH est central dans le développement des traitements contre l'infertilité (mâle et femelle) et contre de nombreuses maladies gynécologiques (du fait des similitudes physiologiques et endocriniennes qui existent entre la fonction de reproduction de l'homme et celle de certaines espèces de PNH).

Par ailleurs, les PNH jouent également un rôle central en pharmacologie cardiovasculaire. Longtemps, le rat, le lapin, le chien et le porc étaient les animaux les plus utilisés en recherche cardiovasculaire. Néanmoins, ces modèles sont souvent trop éloignés de l'homme (notamment en ce qui concerne la physiologie) pour permettre d'étudier les propriétés pharmacologiques de certaines molécules. Pour cette raison, les babouins et macaques ont été utilisés dans le développement du traitement de nombreuses maladies cardiovasculaires. Désormais, les marmousets sont les PNH les plus utilisés dans ce domaine. Les facilités de maintenance de ces petits PNH en laboratoire ainsi que leur faible poids, permettant d'engager dans les tests de petites quantités de drogue, sont autant d'arguments en faveur de l'utilisation du marmouset en pharmacologie cardiovasculaire.

4.2.6 Les maladies gériatriques (11, 19, 73, 77, 99)

L'augmentation de la prévalence des maladies gériatriques, directement consécutive à l'allongement de la durée de vie, rend de plus en plus important le développement de modèles animaux adaptés à l'étude de ces maladies. Lors du choix d'un modèle animal, la durée de vie moyenne de l'animal doit être un des principaux critères à prendre en considération. En effet, l'animal doit présenter une espérance de vie suffisamment longue pour permettre le développement de ces maladies.

Parmi les animaux utilisables dans ce domaine de la recherche, les PNH sont très précieux et constituent sans aucun doute les modèles de choix. L'importance du modèle PNH, par rapport aux autres modèles, s'explique essentiellement par l'existence, chez ces animaux, de processus de vieillissement tout à fait analogues à ceux que l'on peut observer chez l'homme. Cette analogie n'existe pas chez le modèle rongeur.

Les principales maladies gériatriques dont l'étude fait appel à l'utilisation des PNH sont certaines maladies neurobiologiques (notamment la maladie d'Alzheimer), les maladies de la prostate (dont l'incidence augmente considérablement avec l'âge, tant pour ce qui est de l'hyperplasie bénigne que pour ce qui est de l'hyperplasie cancéreuse), les maladies oculaires, l'ostéoporose, de nombreuses affections de l'appareil génital, les maladies cardiovasculaires et les différents types de diabète.

Le macaque rhésus s'avère être le modèle de choix pour ces différentes affections. Ceci se vérifie tout particulièrement pour les études concernant les maladies de la prostate, dans la mesure où le macaque cynomolgus présente une prostate dont l'anatomie est tout à fait similaire à celle de l'homme.

Par ailleurs, d'importantes analogies entre le cerveau du microcèbe (*Microcebus murinus*) âgé de 5 à 13 ans et celui d'un homme vieillissant ont été constatées (11). Tout d'abord, des ressemblances frappantes entre le microcèbe et l'homme ont été établies, tant au niveau du génome qu'au niveau de la vascularisation du cerveau. Par ailleurs, en vieillissant, le microcèbe présente des déficits sensoriels et comportementaux tout à fait similaires à ceux observés chez l'homme. De plus, le cerveau du microcèbe vieillissant présente des lésions comparables à celles qui affectent le cerveau de l'homme vieillissant (alors que ces lésions n'apparaissent pas spontanément chez les rongeurs). Enfin, le microcèbe s'avère être homozygote pour le gène ApoE $\epsilon 4$ qui constitue un facteur aggravant pour la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Tous ces éléments font du modèle « microcèbe » un modèle animal extrêmement précieux, à la fois pour l'étude des mécanismes moléculaires du

vieillesse cérébrale et pour le développement de nouvelles thérapies visant à améliorer les conditions de vie des hommes vieillissants.

4.2.7 Les maladies de l'œil (53, 104)

4.2.7.1 Intérêt du modèle PNH dans l'étude des maladies oculaires (104)

Le système visuel de l'homme a été décrit, en grande partie, grâce aux observations faites sur les PNH. En effet, la structure et la fonction de l'appareil visuel humain sont similaires à celles de l'appareil visuel des PNH. Pour ces raisons, les PNH constituent des modèles animaux de choix pour l'étude des maladies oculaires.

Les macaques sont les PNH qui ont été le plus fréquemment utilisés dans l'étude de l'organe visuel humain et de ses maladies. On peut néanmoins citer une différence entre les deux espèces reposant sur la taille de l'œil. La taille de l'œil humain est supérieure à celle de l'œil de macaque. A titre d'exemple de l'utilisation des PNH dans le domaine des affections oculaires, nous parlerons, dans le paragraphe suivant, de l'intérêt d'utiliser le modèle PNH dans la mise au point des implants de la rétine.

4.2.7.2 Utilisation des PNH pour la mise au point des implants de la rétine (53)

Dans la mise au point des implants de la rétine, les études *in vivo* sont incontournables. Elles seules permettent d'étudier les interactions entre l'implant et les tissus intraoculaires. Ces études ont été très souvent effectuées sur les lapins. Cependant, d'importantes différences, notamment anatomiques, entre la rétine de ces animaux et celle de l'homme ont été décrites. La principale différence, qui constitue un frein à l'utilisation du lapin dans la mise au point des implants de la rétine, est la vascularisation de la rétine chez ces animaux. Contrairement à ce qui est observé chez l'homme, la vascularisation de la rétine chez le lapin n'est pas exclusivement assurée par des vaisseaux provenant des artères centrales. Or, il semblerait que le type de vascularisation ait une influence importante sur les interactions entre l'implant et les tissus intraoculaires.

Chez les PNH, on retrouve le même type de vascularisation de la rétine que celui rencontré chez l'homme. Cette caractéristique fait du PNH un modèle animal bien plus précieux que le lapin pour la mise au point des implants de la rétine.

4.2.8 La transplantation d'organe (8, 13, 128)

La transplantation d'organe est, pour certaines maladies (le carcinome hépatocellulaire, par exemple), l'unique thérapie possible.

Il existe différents types de transplantations d'organes parmi lesquels on distingue l'allotransplantation (ou transplantation entre individus de la même espèce) de la xénotransplantation (ou transplantation entre individus appartenant à des espèces différentes). Jusque dans les années 60, la recherche concernant la transplantation d'organes vouait un intérêt tout particulier à la xénotransplantation (au détriment de l'allotransplantation). Puis, l'avancée des connaissances en immunologie (en particulier la caractérisation des réponses immunitaires à l'origine des rejets de greffe) a réorienté l'intérêt de la recherche vers l'allotransplantation. Malheureusement, depuis le début des années 90, se pose un grave problème de disponibilité d'organes. La xénotransplantation a été alors perçue comme un moyen de pallier la pénurie d'organes humains. Depuis une vingtaine d'années, on assiste donc à un regain d'intérêt, de la part de la communauté scientifique, pour la xénotransplantation.

La transplantation d'organes, qu'il s'agisse d'allotransplantation ou de xénotransplantation, implique de multiples exigences : immunologiques (il faut qu'il y ait compatibilité immunologique entre l'organisme receveur et l'organe transplanté), physiologiques, anatomiques ou encore microbiologiques (l'organe transplanté ne doit pas véhiculer de microorganismes pathogènes pour l'organisme receveur). Par ailleurs, la transplantation d'organes soulève des problèmes d'éthique (en particulier dans le cas de la xénotransplantation) et se heurte, comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, à d'importantes difficultés en termes de disponibilité d'organes.

Sans parler du recours inévitable à l'utilisation des animaux pour les xénotransplantations homme/animaux, le modèle animal s'avère incontournable pour la mise au point des techniques, tant de xénotransplantation que d'allotransplantation. Un des arguments forts en faveur de l'utilisation des modèles animaux pour la mise au point de ces techniques est l'impossibilité d'appréhender les mécanismes de rejet de greffe à l'échelle d'un système cellulaire (la complexité d'un organisme entier est indispensable pour étudier ces mécanismes de rejet).

Dans les lignes qui suivent nous parlerons, dans un premier temps, des différentes espèces animales qu'il est envisageable d'utiliser pour effectuer des xénotransplantations (en nous intéressant, tout particulièrement, à l'utilisation potentielle des PNH) puis, dans un second

temps, du rôle joué par les PNH dans la mise au point des techniques d'allotransplantation et de xénotransplantation.

4.2.8.1 Les différentes espèces animales susceptibles d'être utilisées pour les xénotransplantations

4.2.8.1.1 Historique de l'utilisation des PNH en xénotransplantation

Les premières tentatives de xénotransplantations homme/PNH remontent au début du 20^{ème} siècle. En 1909, à Berlin, le Dr Unger effectuait la transplantation d'un rein d'enfant mort né sur un babouin. L'animal a survécu 18 heures. La même année deux reins provenant d'un macaque de Bornéo étaient transplantés sur une jeune fille en état de coma urémique. La jeune fille est morte quelques heures après la transplantation (8). Plus tard, dans les années 60, d'autres tentatives de xénotransplantations homme/PNH ont été menées. Deux cas de transplantations de reins d'un chimpanzé sur un homme sont décrits dans la littérature (128). Dans le premier cas l'homme a survécu pendant 6 jours, dans le second cas, pendant 49 jours. Dans le second cas, il semblerait que la mort ait été due, non pas à un rejet de greffe, mais à des complications infectieuses.

4.2.8.1.2 Espèces animales susceptibles d'être utilisées, ultérieurement, en xénotransplantation

Le choix des espèces animales utilisables en vue d'effectuer des xénotransplantations homme/animaux est déterminé par les exigences qu'impliquent les transplantations d'organes. Ces exigences ont été évoquées plus haut, nous les rappelons ici ; il s'agit d'exigences immunologiques, anatomiques, physiologiques et, microbiologiques. Les règles d'éthique, ainsi que la disponibilité des organes, sont également des facteurs importants à prendre en compte lors du choix des espèces animales.

Les exigences anatomiques et physiologiques imposent de prendre des animaux dont les organes ont une anatomie et une physiologie proches des organes humains. PNH et porcs sont les animaux qui répondent le mieux à ces attentes. Les exigences immunologiques suggéreraient, quant à elles, de retenir les PNH comme les animaux de choix dans la mesure où il n'existe pas chez l'homme d'Ac naturels dirigés contre les Ag des PNH de l'Ancien Monde. Cependant, les exigences microbiologiques s'opposent formellement à l'utilisation des PNH en xénotransplantation. Compte tenu de la proximité phylogénétique qui existe entre l'homme et les PNH, le risque de transmission d'agents infectieux, à partir de l'organe greffé,

est considérable (ce qui s'est systématiquement vérifié, dans le passé, lors de tentatives de xénotransplantations PNH/homme, cf 3.2.8.1). Par ailleurs, pour des raisons d'ordre éthique, il est difficilement envisageable d'effectuer des xénotransplantations homme/PNH. Enfin, la disponibilité en PNH est beaucoup plus faible que la disponibilité en porcs.

Dans l'état actuel des choses, bien que les PNH représenteraient, en termes de caractéristiques immunologiques, les animaux de choix pour effectuer des xénotransplantations homme/animaux, les risques microbiologiques et les contraintes réglementaires et éthiques sont tels qu'il n'est pas envisageable de les utiliser. C'est actuellement le porc qui est l'espèce animale de choix en vue d'effectuer, à terme, des xénotransplantations hommes/animaux.

4.2.8.2 Rôle des PNH dans la mise au point des techniques d'allotransplantation

Les analogies, en termes de caractéristiques antigéniques, entre l'homme et les PNH de l'Ancien Monde (absence, chez l'homme, d'Ac naturels dirigés contre les Ag des PNH de l'Ancien Monde), font de ces animaux des modèles vivants de choix pour l'étude des mécanismes de rejet de greffe. De la même manière, les PNH de l'Ancien Monde sont des modèles extrêmement précieux pour la mise au point de traitements visant à lutter contre les réactions de rejet du greffon.

4.2.8.3 Rôle des PNH dans la mise au point des techniques de xénotransplantation

Si les PNH ne sont pas utilisables en tant que donneurs d'organes, ils représentent les modèles animaux de choix pour la mise au point des techniques de xénotransplantation homme/porc. Les techniques sont mises au point à partir d'expériences de xénotransplantations PNH/porc. Il ne sera envisageable de greffer des organes de porcs sur des hommes que lorsque le taux de survie des PNH ayant subi une xénotransplantation PNH/porc sera pleinement satisfaisant.

5. Les limites du modèle PNH

L'étroite ressemblance qui existe entre l'homme et les PNH fait de ces animaux des modèles expérimentaux de choix dans de nombreux domaines de la recherche biomédicale. L'utilisation des PNH en science expérimentale présente cependant des limites.

Avant tout, même si les PNH sont les animaux les plus proches de l'homme, morphologiquement, anatomiquement ou physiologiquement, ils restent différents de

l'homme. Ces différences sont à prendre en compte lors de l'interprétation de résultats expérimentaux obtenus à partir d'études faites sur PNH.

Par ailleurs, du fait de la proximité phylogénétique entre l'homme et les PNH, de nombreuses maladies sont transmissibles des PNH à l'homme et vice-versa. L'utilisation des PNH dans le domaine biomédical est donc associée à d'importants risques zoonotiques. A titre d'exemple, des tentatives de xénotransplantation de foie (à l'homme) à partir de chimpanzés ont toutes échoué, notamment en raison de la transmission de zoonoses.

D'autre part, l'utilisation des PNH en science expérimentale soulève d'importants problèmes éthiques (supérieurs à ceux rencontrés dans le cadre de l'utilisation expérimentale des autres espèces animales), toujours du fait de la grande ressemblance entre ces animaux et l'homme.

Enfin, les difficultés techniques qu'implique l'utilisation des PNH en recherche biomédicale constituent une limite importante à l'utilisation de ces animaux. Ces difficultés techniques se rencontrent à différents niveaux : difficultés d'approvisionnement des laboratoires en PNH, coût élevé des PNH à l'achat, ou encore difficultés matérielles à maintenir des PNH dans des locaux de laboratoire.

Au vu des limites à l'utilisation des PNH en recherche expérimentale, bien que le modèle « PNH » soit le modèle animal de choix dans de nombreux domaines biomédicaux, il apparaît indispensable de privilégier l'utilisation de modèles animaux autres que le modèle PNH, si celui-ci n'est pas indispensable. Dans ce contexte, le développement de modèles animaux de substitution au modèle PNH doit être une des priorités pour les utilisateurs de PNH en science expérimentale.

6. Les méthodes alternatives à l'utilisation des PNH en recherche biomédicale (1, 3, 26, 32, 37, 59, 83, 87, 114, 139)

Pour des raisons d'éthique, les PNH ne doivent être utilisés en recherche biomédicale qu'en dernier recours, lorsqu'aucune méthode alternative (autre modèle animal ou méthode « *in vitro* ») ne peut être employée. Les contraintes matérielles, financières et réglementaires qui sont associées à l'utilisation des PNH en recherche biomédicale devraient également contribuer à dissuader les scientifiques d'inclure les PNH dans leurs programmes de recherche.

Avant d'avoir recours à l'utilisation du « modèle » PNH dans une étude biomédicale, il est donc indispensable d'envisager l'utilisation de méthodes alternatives au modèle PNH et, éventuellement, si aucune méthode alternative ne semble adaptée, d'essayer d'en développer une.

Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique est très soucieuse de développer des méthodes alternatives à l'utilisation des animaux en recherche biomédicale, et, tout particulièrement, à l'utilisation des PNH. Ainsi, aux Etats-Unis, certains organismes tels que le CAAT (John Hopkins Center for the Alternatives to Animal Testing) se consacrent entièrement au développement de ces méthodes alternatives. Les différentes méthodes qui existent à ce jour sont décrites sur plusieurs sites Internet, ce qui laisse aux chercheurs intéressés la possibilité de se documenter assez facilement sur ce sujet.

Dans cette partie, nous avons choisi de présenter brièvement les principales méthodes alternatives à l'utilisation des PNH en laboratoire en décrivant, dans un premier temps, les méthodes « *in vitro* » puis, dans un deuxième temps, les autres modèles animaux susceptibles de remplacer les modèles PNH.

Les méthodes alternatives « *in vitro* » sont à privilégier, dans la mesure du possible.

6.1 Les méthodes « *in vitro* »

La plupart des méthodes alternatives « *in vitro* » sont destinées à remplacer l'utilisation des PNH en recherche biomédicale et, de façon générale, l'utilisation de tous les animaux de laboratoire.

Les principales méthodes *in vitro* utilisables en tant que méthodes alternatives à l'utilisation d'animaux en recherche biomédicale sont la culture cellulaire, la culture d'organes ou de tissus, les programmes informatiques et les tests « *in vitro* ». Depuis quelques années, de très nombreux tests « *in vitro* » ont été développés, leurs domaines d'application sont variés, comme le montrent ces quelques exemples.

6.1.1. Cultures cellulaires, d'organes ou de tissus

Le développement des cultures de cellules, organes ou tissus a permis de réduire considérablement le nombre d'animaux utilisés en recherche biomédicale. En ce qui concerne l'utilisation des PNH en recherche, c'est sans doute dans le domaine de l'infectiologie que les cultures cellulaires et/ou d'organes ont eu le plus grand impact sur la réduction du nombre d'animaux utilisés.

Cependant, si les cultures cellulaires, d'organes et de tissus réduisent le nombre d'animaux utilisés, leur développement implique le sacrifice d'un certain nombre d'animaux. Par ailleurs, les cultures de cellules, tissus ou organes présentent l'inconvénient de ne pas

reproduire la complexité d'un organisme entier, ce qui constitue un obstacle important à leur utilisation dans certains domaines tels que ceux de la physiologie ou de la toxicologie.

6.1.2 Programmes informatiques (37)

Les programmes informatiques sont de plus en plus utilisés en recherche biomédicale (tout particulièrement en physiologie et en pharmacologie). En simulant la physiologie, ces programmes peuvent permettre de réduire notablement le nombre d'animaux utilisés voire, dans certains cas, de supprimer totalement l'utilisation d'animaux.

6.1.3 Utilisation de cadavres humains (1)

L'utilisation de cadavres humains est décrite dans la littérature comme une alternative potentielle à l'utilisation de PNH en recherche biomédicale (1). L'utilisation de cadavres humains pourrait notamment permettre de réduire l'utilisation des PNH dans la mise au point des techniques chirurgicales (cette mise au point exigeant des similarités anatomiques et physiologiques entre les modèles animaux et le corps humain qui rendent le recours au modèle PNH souvent incontournable). Ainsi, des essais ont été faits (1) en reliant à un cadavre humain un système de pompe (ce dernier propulsant un liquide de couleur rouge soit sous pression pulsatile de manière à mimer le système artériel, soit sous pression statique de façon à mimer le système veineux) afin d'essayer de reproduire le système vasculaire du corps humain et, par là, d'élaborer un modèle pour la mise au point des techniques de chirurgie cardiaque.

Cependant, l'utilisation de cadavres humains soulève de très importants problèmes d'éthique. Par ailleurs, pour de nombreuses études l'utilisation du « vivant » reste incontournable...

6.1.4 Les tests « *in vitro* »

De nombreux tests « *in vitro* » ont été mis au point dans le but d'éviter les expériences pratiquées sur les animaux. A titre d'exemple, nous citerons le test Eytex (développé aux Etats-Unis) qui permet d'étudier, par un système d'altération protéique, le potentiel d'irritabilité qu'une substance peut avoir sur l'œil. Là encore, un chercheur intéressé peut se renseigner, via Internet, sur les différents tests « *in vitro* » disponibles en France.

6.1.5 Les limites au développement des méthodes *in vitro* (87)

Les méthodes *in vitro* sont en grande partie développées dans le but d'épargner, à terme, des vies animales. Leur mise au point implique le sacrifice d'un nombre important d'animaux (notamment afin d'effectuer des prélèvements de tissus).

Ainsi, en France, en 2001, 112 primates ont été sacrifiés dans le but de mettre en œuvre des méthodes *in vitro*. Sur les 112 primates sacrifiés, 100 l'ont été au bénéfice du développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale, et seulement 12 l'ont été pour la recherche fondamentale. Il est à noter que les chercheurs font d'immenses efforts pour éviter d'utiliser des PNH. Ainsi, le nombre de primates utilisés pour mettre en œuvre des méthodes *in vitro* par rapport au nombre total d'animaux utilisés à ces fins représente un pourcentage infime : 0,04%.

Il est important d'avoir à l'esprit que si les méthodes *in vitro* permettent, à long terme, d'épargner des vies animales (notamment celles de primates), à court terme, elles nécessitent le sacrifice d'animaux.

6.2. Les autres modèles animaux (3, 26, 83, 114)

Lorsque l'expérimentation animale est inévitable, il faut essayer d'utiliser en priorité les rongeurs. Ce n'est que lorsque le modèle rongeur ne convient pas qu'il faut envisager l'utilisation d'espèces animales « supérieures » telles que le lapin ou le chien. En dernier recours, lorsque aucune autre espèce animale utilisée en laboratoire ne semble adaptée à l'étude, il faut se résigner à utiliser le modèle PNH.

Certains domaines de la recherche biomédicale sont tributaires du modèle PNH. Parmi ces derniers ; la microbiologie (dans la mesure où de nombreux agents infectieux touchant l'homme ont également la capacité d'infecter certaines espèces de PNH alors qu'elles sont incapables d'infecter toute autre espèce animale utilisée en laboratoire) ou encore la chirurgie (où la mise au point des techniques chirurgicales nécessitent des similitudes anatomiques et physiologiques entre le modèle animal et l'homme bien souvent observées uniquement avec les PNH).

Nous nous attacherons ici à décrire les modèles animaux alternatifs au modèle PNH dans les domaines de la recherche biomédicale qui sont tributaires du modèle PNH.

6.2.1 Utilisation du porc pour la mise au point des techniques chirurgicales

Les similarités, en termes de taille et d'anatomie des organes, entre l'homme et le porc ont permis l'utilisation du porc pour la mise au point de nombreuses techniques chirurgicales (notamment en chirurgie cardiaque). L'utilisation du modèle « porc » a permis de réduire considérablement le nombre de PNH (notamment de babouins) utilisés pour développer de nouvelles techniques chirurgicales.

6.2.2 Utilisation des souris transgéniques en microbiologie (83, 114)

Les souris transgéniques représentent une alternative précieuse à l'utilisation des PNH, notamment en infectiologie. Utiliser des souris transgéniques plutôt que des PNH présente de multiples avantages : moins de problèmes éthiques, coûts d'achat et d'entretien inférieurs, ou encore, plus grande facilité de maintenance en laboratoire.

En microbiologie, les souris transgéniques peuvent permettre de contrecarrer les tropismes d'espèces (lorsqu'elles expriment, par exemple, les récepteurs d'une autre espèce) et donc d'éviter un recours au modèle PNH. Ainsi des souris transgéniques exprimant le récepteur du poliovirus ont été décrites (114) comme des modèles animaux possibles pour contrôler l'atténuation du vaccin oral contre la poliomyélite. Jusqu'il y a peu, ce contrôle était effectué presque systématiquement sur PNH.

6.2.3 Le Toupaye de Belanger (26)

Le toupaye est un animal de petite taille, très proche, d'un point de vue phylogénétique, des PNH. Appartenant à l'ordre des Scandentia, à la sous-famille des Tupainae et au genre *Tupaia*, cet animal est assez largement répandu en Asie du Sud-Est.

Depuis quelques années cet animal, et plus précisément le toupaye de Belanger (*Tupaia belangeri*), éveille l'intérêt des scientifiques en recherche biomédicale en tant qu'éventuel modèle alternatif au modèle PNH. En effet, la proximité phylogénétique qui existe entre cet animal et les PNH confère au toupaye des qualités de « modèle expérimental » non retrouvées chez d'autres animaux non primates.

Les domaines d'utilisation du toupaye en recherche biomédicale sont variés : infectiologie (en particulier la recherche portant sur les hépatites virales), recherche sur le Carcinome

Hépatocellulaire (HCC), recherche sur la myopie, troubles psychologiques type dépression nerveuse...

A ce jour, le principal facteur limitant à l'utilisation du toupaye en recherche biomédicale est la grande difficulté à pratiquer l'élevage de ces animaux en captivité.

6.3. Traitements statistiques et gestion des données expérimentales

Afin de limiter le nombre de PNH utilisés en recherche biomédicale, il est impératif d'assurer une bonne gestion des données et résultats expérimentaux. Ces données et résultats expérimentaux devraient pouvoir être accessibles à tout chercheur souhaitant les connaître, de manière à éviter toute répétition inutile d'actes expérimentaux sur PNH.

Par ailleurs, il est indispensable de soumettre les résultats expérimentaux à des traitements statistiques de qualité de façon à réduire au strict minimum le nombre d'animaux utilisés pour un programme de recherche donné.

- DEUXIÈME PARTIE -

Réglementation et éthique relatives à l'utilisation des primates non humains en recherche biomédicale

La réglementation et l'éthique seront abordées, dans cette partie, sous un aspect très pratique. En particulier, nous ne présenterons que les notions fondamentales, de réglementation et d'éthique, dont nous avons jugé la connaissance indispensable avant d'envisager d'effectuer des expérimentations sur PNH.

Nous tenons à rappeler que la réglementation n'est pas statique. En d'autres termes, tout ce qui est énoncé dans les pages qui suivent peut être sujet à d'importants remaniements ultérieurs.

1. Réglementation relative à l'utilisation des PNH en expérimentation animale en France

La réglementation relative à l'expérimentation animale vise à atteindre deux grands objectifs :

- 1) protéger l'animal utilisé à des fins expérimentales (réduire le nombre d'animaux utilisés et garantir le respect du bien-être animal dans le cadre de l'utilisation de ce dernier à des fins expérimentales) ;
- 2) assurer la sécurité de l'homme et des animaux domestiques dans le cadre de la mise sur le marché de produits chimiques et thérapeutiques.

En France, la protection de l'animal, en termes de réglementation, remonte à la Loi Grammont du 2 Juillet 1850. Durant ces vingt dernières années, la réglementation relative à l'utilisation des animaux de laboratoire est devenue de plus en plus stricte. Ceci est, en partie, la réponse à une sensibilité toujours plus grande de l'opinion publique à l'égard des animaux utilisés à des fins expérimentales.

En France, la Commission Nationale de l'Expérimentation Animale, rattachée au ministère de la recherche, définit la politique nationale en termes d'expérimentation animale. Cette Commission a un rôle consultatif. Par ailleurs, des bureaux de l'expérimentation animale, rattachés au ministère de la recherche, ont été créés en 1992 afin d'assurer une meilleure coordination des actions.

Dans les pages qui suivent, nous présenterons, de la manière la plus succincte possible, la réglementation concernant l'utilisation des PNH en recherche biomédicale en France. Notre objectif est d'effectuer un récapitulatif des contraintes réglementaires actuelles auxquelles un chercheur, amené à faire des expérimentations sur PNH, est soumis. Nous avons essayé de rendre ce récapitulatif le plus simple et le plus accessible possible.

Dans un premier temps nous situerons la position des différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale par rapport à la réglementation internationale. Dans un second temps, nous dresserons un bilan des exigences réglementaires auxquelles toute personne pratiquant des expérimentations sur PNH doit se soumettre.

1.1. Position des espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale par rapport à la réglementation internationale

La Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES), a été signée le 3 mars 1973 à Washington. Cette Convention est entrée en vigueur en 1975 et, depuis 1982, l'Union Européenne applique la CITES par une réglementation commune en vigueur dans chaque Etat membre. L'objectif de cette Convention était la mise en place rapide, à l'échelle internationale, de mesures de protection des espèces de faune et de flore en danger. La CITES fonctionne selon un système de permis et de certificats devant être délivrés pour que le commerce international des espèces visées par la CITES puisse avoir lieu. 3 annexes sont associées à la Convention (les annexes I, II et III). Les espèces de faune et de flore sont inscrites à ces différentes annexes, selon l'importance du danger d'extinction qui les menace.

Les espèces inscrites à l'annexe I sont des espèces menacées d'extinction qui sont ou pourraient être affectées par le commerce. De ce fait, le commerce de ces espèces doit impérativement être soumis à une réglementation extrêmement stricte et ne peut être autorisé que dans des conditions exceptionnelles.

Les espèces inscrites à l'annexe II sont des espèces qui, dans l'état actuel des choses, ne sont pas menacées d'extinction mais qui pourraient le devenir des suites d'un commerce abusif et/ou non contrôlé. Le commerce des espèces inscrites à l'annexe II doit donc également être soumis à une réglementation stricte.

Les espèces inscrites à l'annexe III regroupent l'ensemble des espèces qu'une partie déclare soumises à une réglementation visant à restreindre leur exploitation. Le contrôle du commerce de ces espèces requiert la coopération des autres parties.

Toutes les espèces de PNH sont quant à elles inscrites à l'annexe II, exceptions faites de certains membres de la famille des Callitrichidae et des membres de la famille des Hominidae qui sont inscrits à l'annexe I. Ceci implique, par conséquent, que les PNH ne peuvent pas faire l'objet d'un transport international s'ils ne sont pas accompagnés des autorisations ou certificats prévus par la CITES.

1.2. La réglementation française relative à l'utilisation des PNH en recherche biomédicale

L'utilisation de PNH en recherche biomédicale est soumise à une réglementation extrêmement stricte. Cette dernière contrôle à la fois l'expérimentateur, l'établissement et l'approvisionnement de l'établissement en PNH.

Dans un premier temps, nous décrivons les « grandes lignes » de la réglementation à laquelle est soumise un chercheur qui pratique des expérimentations sur PNH. Puis, nous nous intéresserons à la réglementation relative à un établissement où sont effectuées des expérimentations sur PNH. Enfin, nous décrivons brièvement la réglementation concernant l'approvisionnement des laboratoires en PNH (de l'établissement d'origine des animaux jusqu'à la quarantaine, en passant par les conditions de transport).

1.2.1. Réglementation relative à l'expérimentateur

Un chercheur qui souhaite effectuer des expérimentations sur PNH doit être titulaire d'une *autorisation d'expérimenter* ou, à défaut, travailler sous la responsabilité d'une personne qui est titulaire d'une *autorisation d'expérimenter*.

Par ailleurs, dès lors que les expérimentations impliquent l'obligation d'héberger les PNH sur place (ce qui représente la majorité des cas), il est obligatoire que la personne qui ait la

responsabilité de l'entretien des PNH dans l'établissement (éventuellement l'expérimentateur lui-même) soit titulaire d'un *certificat de capacité* pour les espèces de PNH hébergées dans cet établissement. Cette personne doit être présente régulièrement sur les lieux de l'établissement.

Dans le cadre des démarches à suivre en vue de l'obtention du *certificat de capacité* et de *l'autorisation d'expérimenter* il faut savoir que la demande du *certificat de capacité* doit précéder ou être concomitante à la demande d'*autorisation d'expérimenter*.

Les bases légales, les caractéristiques et les conditions de demande et d'attribution d'une *autorisation d'expérimenter* et d'un *certificat de capacité* seront présentées, successivement, ci-dessous.

1.2.1.1 L'autorisation d'expérimenter

1.2.1.1.1 Les bases légales

- Décret 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 464 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.

- Décret 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret 87-848 du 19 octobre 1987.

1.2.1.1.2 Caractéristiques de l'autorisation d'expérimenter

L'autorisation d'expérimenter est individuelle, valable cinq ans et renouvelable sur demande écrite du titulaire. *L'autorisation* peut être suspendue (la suspension ne peut excéder un délai de trois mois) ou retirée par le préfet suite à l'interruption des activités, à la modification d'une ou plusieurs pièces du dossier de demande *d'autorisation d'expérimenter* ou encore dans le cas où le titulaire de *l'autorisation* serait à l'origine de graves souffrances sur les animaux.

1.2.1.1.3 Demande d'autorisation d'expérimenter

Quatre conditions doivent être remplies pour pouvoir prétendre à l'obtention d'une autorisation d'expérimenter :

- 1) le demandeur doit être titulaire d'un des diplômes ou titres requis ;
- 2) le demandeur doit avoir suivi une formation spéciale en expérimentation animale ;

- 3) le dossier de demande d'autorisation doit être rempli, complet et adressé au préfet ;
- 4) la demande d'autorisation doit être acceptée.

1.2.1.1.3.1 Formations requises pour pouvoir prétendre à l'obtention d'une *autorisation d'expérimenter*

Les diplômes ou titres requis pour demander une autorisation d'expérimenter sur animaux vivants sont les suivants : docteur vétérinaire, docteur en pharmacie, docteur en médecine, doctorat ou maîtrise se rapportant aux sciences biologiques, diplôme sanctionnant au minimum quatre années d'études supérieures en sciences biologiques.

Il existe deux cas particuliers où il est possible, sans être titulaire d'un des diplômes évoqués ci-dessus, d'obtenir une autorisation d'expérimenter sur animaux vivants :

- 1) les professeurs de l'enseignement technique qui sont titulaires d'une licence dans une spécialité se rapportant aux sciences biologiques ;
- 2) les titulaires d'un diplôme validant un enseignement supérieur scientifique de deux années complété par une attestation explicite d'expérience professionnelle de cinq années sous la responsabilité directe d'une personne autorisée.

Remarque : La liste des titres, des diplômes et des formations spéciales nécessaires pour pratiquer l'expérimentation animale est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de l'agriculture, de la recherche, de l'enseignement supérieur, de l'éducation nationale, de la santé, de l'industrie, et de la protection de la nature.

1.2.1.1.3.2 Procédures à suivre dans le cadre de la demande *d'autorisation d'expérimenter*

La demande *d'autorisation d'expérimenter* est adressée (par lettre avec accusé de réception) au préfet du département du lieu principal d'exercice du demandeur ainsi qu'au ministère dont relève l'activité principale du demandeur.

Le dossier de demande *d'autorisation d'expérimenter* comprend un formulaire de demande, Cerfa n°50.4340 (un exemplaire de ce dernier est donné en Annexe 4) ainsi qu'un certain nombre de documents qui justifient :

- des diplômes, titres et formations du demandeur ;

- que le demandeur n'a pas encouru de condamnation pour infraction aux dispositions législatives et réglementaires afférentes à la protection des animaux et de la nature ;
- du choix des espèces utilisées et des expériences mises en œuvre ;

1.2.1.2 Le *certificat de capacité*

1.2.1.2.1 Les bases légales

Le certificat de capacité est défini, dans le Code de l'Environnement, par les articles L.413-2 du livre IV Faune et Flore ainsi que par les articles R.213-2 à R.213-4 du livre II Protection de la faune et de la flore.

L'Arrêté du 12 décembre 2000 définit les diplômes et expériences professionnelles requis pour la délivrance du certificat de capacité pour l'entretien d'animaux d'espèces non domestiques, donc notamment pour l'entretien des PNH.

1.2.1.2.2 Caractéristiques du *certificat de capacité*

Le certificat de capacité est individuel, personnel et incessible.

Il est accordé pour une espèce ou un groupe d'espèces données ainsi que pour une activité donnée (voire des activités données). Il peut éventuellement être accordé pour un nombre défini d'animaux.

Le certificat de capacité est délivré, soit pour une durée limitée, soit pour une durée indéterminée.

1.2.1.2.3 Procédures à suivre dans le cadre de la demande d'un *certificat de capacité*

La demande de certificat de capacité est effectuée auprès du préfet du département du domicile.

Lors de la demande de certificat, le demandeur doit faire part de son projet. Il peut s'agir d'un projet de création ou d'exploitation d'un établissement. La description de ce projet doit permettre de mettre en évidence la capacité du postulant à gérer un élevage d'animaux. La présentation de ce projet sera différente selon que le certificat concerne un établissement dont l'existence est antérieure à la demande ou si au contraire, le certificat est demandé en vue de la création d'un établissement.

A travers le dossier de demande, le demandeur doit notamment démontrer qu'il présente les compétences requises pour l'obtention du certificat de capacité.

Le dossier de demande comprend :

- une lettre, datée et signée, dans laquelle le demandeur précise les espèces animales pour lesquelles le certificat est demandé ainsi que la ou les qualifications qu'il souhaiterait voir visées par ce certificat ;
- une description de l'aménagement et du fonctionnement de l'établissement pour lequel il demande le certificat ;
- une fiche d'informations personnelles ;
- les justificatifs des diplômes et titres dont il est titulaire ;
- un curriculum vitae daté (accompagné des justificatifs des déclarations qui y sont faites)
- l'extrait n°3 du casier judiciaire ;
- une photocopie d'une pièce d'identité en cours de validité.

Remarque : Toute autre information qui pourrait avoir un lien avec la demande (telle qu'une adhésion à un organisme de protection des animaux) peut éventuellement être notifiée dans ce dossier de demande.

Le certificat est délivré (ou non) par le préfet après avis, soit de la commission nationale consultative pour la faune sauvage captive, soit de la commission départementale des sites, perspectives et paysages siégeant dans la formation de faune sauvage captive.

1.2.2 Réglementation relative à l'établissement ; agrément, aménagement et fonctionnement d'un établissement où sont effectuées des expérimentations sur PNH

1.2.2.1 Agrément d'un établissement d'expérimentation animale

Pour que des expérimentations sur animaux puissent être effectuées dans un établissement, il faut que ce dernier bénéficie d'un *agrément*.

1.2.2.1.1 Bases légales

Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.

1.2.2.1.2 Caractéristiques de l'agrément

L'agrément peut être général ou spécial. Il est accordé, par arrêté préfectoral, pour une durée de cinq ans. Il peut être renouvelé sur demande écrite du responsable de l'établissement. Le cas échéant, l'agrément peut être retiré.

1.2.2.1.3 Démarche à suivre pour obtenir l'agrément d'un établissement où sont pratiquées des expérimentations sur animaux

Un dossier de demande d'agrément doit être adressé, par lettre recommandée avec accusé de réception, au préfet du département où se situe l'établissement.

Ce dossier doit comprendre une description sommaire des installations destinées à héberger les animaux ainsi que de celles où seront pratiquées les expérimentations. Les qualifications des personnes qui seront amenées à participer aux expérimentations doivent également être précisées lors de la demande d'agrément.

1.2.2.2 Tenue des registres

1.2.2.2.1 Bases réglementaires

Les modalités de conception et de tenue des registres émanent du Ministère de l'Environnement. Ces modalités sont définies par l'Arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale.

1.2.2.2.2 Les différents registres

Un établissement pratiquant des expérimentations animales sur PNH a pour obligation de tenir deux grands types de registre :

- 1) un registre de l'état sanitaire individuel de tout animal hébergé ou transitant dans l'établissement ;
- 2) un registre relatif aux mouvements des animaux qui est composé d'une part du livre journal des mouvements d'animaux (document Cerfa n° 07.0363) et d'autre part de l'inventaire permanent des entrées et sorties d'animaux (document Cerfa n° 07.0362).

Remarque : L'origine des PNH (pays d'origine et élevage d'origine) doit impérativement être précisée dans ces registres.

1.2.2.2.3 La tenue des registres

Les documents doivent être rédigés jour par jour, sans blanc (toutes les lignes non utilisées doivent être barrées) et sans rature.

Il est possible d'utiliser des documents issus d'un système informatisé sous réserve que ces documents soient identiques, en termes de présentation, aux documents Cerfa évoqués dans le paragraphe 1.2.2.3.2. Dans les colonnes « justificatifs » doivent être précisées les références des autorisations administratives (telles que les dérogations sanitaires) et des documents d'accompagnement (tels que les permis CITES d'importation et d'exportation ou encore le certificat CITES communautaire). Les documents d'accompagnement ainsi que les originaux des autorisations administratives doivent être conservés au même lieu et place que les registres. Il en est de même pour les factures d'achat et de vente des animaux.

1.2.3 Réglementation relative à l'utilisation des PNH en laboratoire en France

1.2.3.1 Réglementation relative aux établissements fournisseurs de PNH

1.2.3.1.1 Bases légales

- Arrêté du 19 avril 1988 fixant les conditions de fourniture aux laboratoires agréés des animaux utilisés à des fins de recherches scientifiques ou expérimentales.
- Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.
- Arrêté du 19 juillet 2002

1.2.3.1.2 Définitions

Les différents types d'établissement susceptibles de fournir des PNH sont définis par l'Arrêté du 19 juillet 2002 :

Etablissement d'élevage spécialisé : toute installation ou ensemble d'installations utilisés pour l'élevage en vue de la production d'animaux vertébrés destinés à être utilisés exclusivement à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques dans des établissements

d'expérimentation animale et déclaré, à cette fin, conformément aux dispositions du décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 modifié.

Etablissement fournisseur : toute installation ou tout ensemble d'installations autre qu'un établissement d'élevage dont l'activité consiste en la fourniture d'animaux vertébrés en vue de leur utilisation par un établissement d'expérimentation animale et déclarés, à ces fins, conformément aux dispositions du décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 modifié.

1.2.3.1.3 Caractéristiques des établissements fournisseurs de PNH

Les PNH utilisés à des fins expérimentales doivent provenir d'établissements d'élevage spécialisés. Il est toutefois possible à un établissement effectuant des expérimentations sur PNH de se procurer des animaux auprès d'un établissement fournisseur déclaré sous réserve que ce dernier se soit lui-même procuré les animaux auprès d'un établissement d'élevage spécialisé. Il peut également être possible, sous condition d'une autorisation délivrée par le préfet, de se procurer des PNH auprès d'un fournisseur occasionnel.

De manière exceptionnelle, des expériences peuvent être effectuées sur des animaux capturés dans la nature (lorsque « ...des expériences sur d'autres animaux ne suffisent pas aux fins de l'expérience. », Décret n° 2001-464).

Remarque : Lorsque les PNH proviennent de l'étranger, l'établissement fournisseur, voire l'établissement où sont effectuées les expérimentations, doit s'assurer que les conditions d'élevage et de production des animaux répondent aux conditions fixées par le Décret n° 2001-464.

1.2.3.2 Réglementation relative à l'identification des PNH

1.2.3.2.1 Bases réglementaires

- Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.

- Article L.214-5 du code rural.

1.2.3.2 Modalités d'identification

Les PNH doivent être identifiés par un marquage individuel et permanent. Ce marquage peut être effectué, soit par tatouage, soit par un dispositif d'identification électronique par transpondeur implantable.

1.2.3.3 Réglementation relative à l'importation de PNH en France

1.2.3.3.1 Bases réglementaires

- Législation communautaire en vigueur : Directive 92/65/CEE du Conseil, du 13 juillet 1992, définissant les conditions de police sanitaire régissant les échanges et les importations dans la Communauté Européenne d'animaux, de spermes, d'ovules et d'embryons non soumis, en ce qui concerne les conditions de police sanitaire, aux réglementations communautaires spécifiques visées à l'annexe A section I de la directive 90/425/CEE.

- Législation française en vigueur : Arrêté du 19 juillet 2002 fixant les conditions sanitaires requises pour l'importation et le transit sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre mer des animaux et de certains de leurs produits.

1.2.3.3.2 Conditions relatives à l'importation de PNH en France

1.2.3.3.2.1 Récapitulatif des conditions qui doivent être remplies afin d'obtenir l'autorisation d'importation de PNH sur le territoire français

Pour pouvoir, en vue d'une utilisation à des fins scientifiques, importer des PNH, ces derniers doivent :

- provenir d'un pays figurant sur la liste des pays à partir desquels les importations de PNH sont autorisées (la liste des pays autorisés figure en Annexe I de l' Arrêté du 19 juillet 2002) ;
- provenir d'organismes, instituts ou centres officiellement agréés par les autorités compétentes du pays d'origine ;
- être identifiés individuellement ;
- être transportés dans des conditions qui soient conformes à la réglementation en vigueur, en particulier, les PNH ne doivent pas, au cours des leur transport, être en contact avec des animaux présentant un statut sanitaire inférieur au leur ou inconnu et ne doivent pas être

déchargés dans un pays dans lequel leur importation n'est pas autorisée (la législation relative au transport des PNH sera abordée plus en détails dans le paragraphe qui suit) ;

- être accompagnés des documents exigés à savoir, un *permis d'importation* (demandé aux autorités françaises) et un *permis d'exportation* (délivré par les autorités compétentes du pays exportateur) ainsi qu'un *certificat sanitaire d'importation et de transit* (ce dernier doit être bilingue, daté de moins de huit jours et avoir été délivré par un vétérinaire officiel du pays d'origine).

Par ailleurs, afin de pouvoir importer des PNH en France, il faut disposer d'un établissement d'accueil qui réponde aux caractéristiques suivantes :

- avoir bénéficié d'une *autorisation d'ouverture* ;
- présenter la structure, l'organisation et les aménagements nécessaires pour pouvoir héberger des PNH et ce, *conformément au Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le Décret n° 87-848 du 19 octobre 1987*.

Enfin, pour être en mesure d'importer des PNH, il faut que la personne qui aura la responsabilité des animaux dans l'établissement d'accueil soit titulaire d'un certificat de capacité.

1.2.3.3.2.2 La procédure à suivre en vue d'effectuer une importation de PNH en provenance d'un pays membre de l'Union Européenne ou d'un pays tiers

Après s'être assuré que les conditions décrites dans le paragraphe 1.2.3.3.2.2 sont remplies, une personne désireuse d'importer des PNH en France doit en faire la demande auprès du ministère de l'environnement. Le dossier de demande d'importation doit, notamment, comprendre les pièces justifiant que les conditions évoquées dans le paragraphe 1.2.3.3.2.2 sont remplies ainsi qu'une photocopie du permis d'exportation délivré par les autorités du pays d'origine. Dans le cas d'une importation en provenance d'un pays membre de l'Union Européenne, il faut également joindre au dossier de demande d'importation le *certificat communautaire*. Le ministère de l'environnement donne son avis pour l'importation de PNH en France et établit les autorisations nécessaires. C'est, cependant, le ministère chargé de l'agriculture, qui établit la décision finale.

Si il s'agit d'une importation d'espèces inscrites à l'Annexe I de la Convention de Washington (c'est-à-dire une importation d'espèces appartenant à la famille des callithrichidae

ou à la famille des hominidae) il est nécessaire, en plus de tout ce qui est évoqué dans le paragraphe précédent, d'avoir l'approbation du Muséum National d'Histoire Naturelle.

Enfin, lors du passage des PNH à la douane, les permis d'importation et d'exportation doivent être présentés conjointement.

Après importation sur le territoire français, les PNH doivent être conduits, sans délai, vers l'établissement de destination dans lequel ils doivent être maintenus durant une période minimale de trente jours avant tout nouveau déplacement.

1.2.3.4 Réglementation relative au transport des PNH

1.2.3.4.1 Bases réglementaires

- 3 Directives européennes (1986, 1991 et 1995) traitent du transport d'animaux d'expériences.

- Le Décret n° 95-1285 du 13 décembre 95 modifié par le Décret n°99-96 du 24 novembre 99 ainsi que les arrêtés du 5 novembre 96 et du 24 novembre 99 définissent les dispositions applicables à tout transport d'animaux vertébrés vivant sur le territoire français.

1.2.3.4.2 Conditions générales de transport

Le responsable d'un établissement de recherche qui se procure des PNH doit s'assurer que les conditions de transport des animaux, depuis le fournisseur jusqu'à l'établissement de recherche, sont conformes à la législation en vigueur.

1.2.3.5 Réglementation relative à la quarantaine lors de l'introduction de PNH dans un établissement de recherche

Actuellement il n'y a pas de réglementation en vigueur concernant la quarantaine. L'ensemble des informations données dans ce paragraphe correspondent donc à des recommandations et non à des obligations.

Lorsque les PNH importés proviennent d'établissements placés sous surveillance vétérinaire, la quarantaine doit être d'une durée minimale de 30 jours.

Au cours de cette quarantaine, les animaux doivent être inspectés quotidiennement. Tout animal mort doit faire l'objet d'une autopsie. Aucun animal ne peut être libéré du groupe de quarantaine avant que la cause de toute morbidité ou mortalité, concernant le groupe de quarantaine, soit déterminée.

Les tamarins et les marmousets doivent être soumis aux épreuves diagnostiques suivantes :

- au cours des 5 premiers jours suivant l'arrivée, recherche d'agents bactériens (essentiellement *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) par coproculture pendant 3 jours consécutifs ;
- recherche d'endoparasites, d'ectoparasites et vermifugation à au moins deux reprises durant la quarantaine (au début et à la fin).

Les autres espèces doivent être soumises aux épreuves diagnostiques suivantes :

- dépistage de la tuberculose par une épreuve cutanée ou sérologique ;
- au cours des 5 premiers jours suivant l'arrivée, recherche d'agents bactériens (essentiellement *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) par coproculture pendant 3 jours consécutifs. Une coproculture doit ensuite être effectuée au moins 1 semaine plus tard ;
- recherche d'endoparasites, d'ectoparasites et vermifugation à au moins deux reprises durant la quarantaine (au début et à la fin).

1.2.3.6 Réglementation relative au contrôle des établissements

1.2.3.6.1 Bases légales

Décret n° 2001-464 du 29 mai 2001 modifiant le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux.

1.2.3.6.2 Contrôle des établissements

Toute personne pratiquant des expériences doit être en mesure de présenter aux agents de contrôle l'*autorisation d'expérimenter*. A défaut, elle doit justifier qu'elle pratique sous la responsabilité d'une personne titulaire de l'*autorisation d'expérimenter*.

Le responsable de l'établissement doit être en mesure de présenter aux agents de contrôle un registre où figurent notamment l'origine des PNH et leur destination lors de leur sortie de l'établissement.

2. Ethique relative à l'utilisation des PNH en expérimentation animale en France (17, 18, 27, 49, 80, 85, 106, 112, 116, 119)

2.1. Définition de l'éthique et historique

Du grec « ethos » qui signifie « mœurs » du peuple, l'éthique peut se définir comme étant la morale prépondérante au sein de la collectivité.

L'éthique qui nous intéresse ici correspond à la science de la morale médicale.

Selon l'objet de l'éthique, les philosophes distinguent la méta éthique, l'éthique normative et l'éthique appliquée.

Dans le cadre de l'expérimentation animale, la méta éthique se penche, notamment, sur le rôle tenu par la raison en tant que facteur motivant les actions morales.

L'éthique normative ou encore éthique substantielle, à caractère plus pratique, vise à établir des principes directeurs, ou normes éthiques, destinés à distinguer ce qui est juste de ce qui ne l'est pas, ce qui est bien de ce qui est mal.

L'éthique appliquée, quant à elle, utilise les outils de la méta éthique et de l'éthique normative afin de tenter de résoudre des questions controversées, telles que le droit des animaux ou le bien-fondé moral de l'expérimentation animale.

D'un point de vue historique, deux références sont à retenir en termes d'éthique relative à l'expérimentation animale.

La règle des 3 R édictée par Russel et Burtch en 1957, 3 R pour :

- 1) **Remplacer** l'expérimentation animale, autant que faire se peut, par des méthodes alternatives ;
- 2) **Réduire** le nombre d'animaux utilisés au strict nécessaire ;
- 3) **Raffiner** les méthodes expérimentales, en d'autres termes, améliorer les conditions d'expérimentation de manière à supprimer, du moins réduire au minimum, la douleur et l'inconfort des animaux.

La Charte d'éthique de Talloires, établie en août 1979 : cette charte marque la première rédaction des principes d'éthique de l'expérimentation animale.

La règle des 3 R et les dix principes d'éthique de l'expérimentation animale de Talloires constituent la base de l'éthique actuelle relative à l'utilisation des animaux en recherche biomédicale.

Ces dix dernières années, les mentalités et la réglementation en matière d'expérimentation animale ont beaucoup évolué. De ce fait, les chercheurs se heurtent de plus en plus à des exigences en matière d'éthique. Une profonde réflexion éthique est désormais nécessaire avant de mettre en œuvre un protocole qui implique des expérimentations sur animaux. Pour cela, des *comités d'éthique* ont été mis en place. Ils remplissent plusieurs missions, dont les principales sont :

- veiller à l'application de la réglementation ;
- examiner la justification du recours à l'expérimentation animale ; l'approuver ou la désapprouver ;
- favoriser l'amélioration des conditions d'utilisation des animaux ;
- s'assurer de la limitation du nombre d'animaux utilisé et de la mise en œuvre des moyens permettant de limiter le stress et la douleur.

Les comités d'éthique ont, aujourd'hui, un rôle consultatif. leur importance tend à devenir de plus en plus grande. Ainsi, il est de plus en plus fréquent que les éditeurs exigent l'approbation d'un comité d'éthique avant d'accepter de publier un travail ayant fait appel à l'expérimentation animale.

2.2. Les questions d'éthique soulevées par la recherche biomédicale utilisant des animaux et, en particulier, des PNH

L'utilisation d'animaux en recherche biomédicale suscite, depuis plusieurs décennies, de violentes controverses. En effet, l'opinion publique se préoccupe de plus en plus du bien-être animal, ce à quoi s'ajoute le nombre, sans cesse croissant, des ligues anti-vivisection. Face à ces pressions, la communauté scientifique s'interroge sur le bien fondé moral de l'utilisation des animaux en recherche biomédicale. Les principales questions que se pose la communauté scientifique sont présentées ci-dessous.

- La quête du savoir justifie-t-elle d'avoir recours à des expériences qui engendrent de la douleur et/ou de la détresse chez les animaux ?

- Le transfert de gènes humains chez une espèce animale non humaine comporte-t-il un aspect que l'on peut qualifier de mauvais ?
- **Lorsque les primates non humains ne sont plus nécessaires pour la recherche, doivent-ils être euthanasiés de manière humanitaire ou doivent-ils être transférés dans un sanctuaire pour primates ?**

2.3. L'éthique à l'échelle nationale

2.3.1 Le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la terre

Le *Comité consultatif national d'éthique ou CCNE* est inscrit dans la loi du 29 juillet 1994. Il avait été créé le 23 février 1983 par décret du Président de la République. C'est un organisme indépendant qui est placé auprès des ministères de la recherche et de la santé et qui est strictement consultatif. Il peut être saisi par les Présidents des Assemblées parlementaires, tout membre du gouvernement, un établissement d'enseignement supérieur, un établissement public et, enfin, n'importe quelle fondation reconnue d'utilité publique qui a pour activité la recherche, le développement technologique ou encore la promotion et la protection de la santé. Le CCNE est composé d'un président, d'un président d'honneur et de 39 membres.

La fonction du CCNE est de « **donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ce sujet** ».

Les travaux du CCNE sont diffusés par :

- une conférence publique annuelle ;
- des conférences de presse ;
- les cahiers du Comité (tous les avis, recommandations et rapports du Comité y sont publiés) ;
- internet.

2.3.2 Les Comités régionaux d'éthique

Il existe, actuellement, une vingtaine de Comités régionaux d'éthique. Ces derniers ont été créés en juillet 2000, sous l'égide du ministère de la recherche, par une collaboration entre des représentants du CEA, du CNRS, de l'INRA et de l'INSERM qui a abouti à la convention de création de ces Comités ainsi qu'à une charte en six points.

Les Comités régionaux d'éthiques sont, au même titre que le Comité Consultatif National d'Ethique, des instances consultatives. Les avis émis par un Comité régional d'éthique sont signés par le Président du Comité puis notifiés à l'expérimentateur, ainsi qu'au laboratoire de rattachement.

2.3.3 Les démarches à suivre, en termes d'éthique, pour un chercheur qui serait amené à pratiquer des expérimentations sur animaux

Nous avons choisi, par souci de clarté, de présenter ces démarches sous forme d'étapes successives.

1) Le chercheur doit identifier le Comité régional d'éthique dont dépend le laboratoire auquel il est rattaché (toutes les informations concernant la vingtaine de Comités régionaux d'éthique français et, en particulier, la liste des établissements de recherche rattachés aux différents Comités, sont disponibles sur Internet).

2) Le chercheur doit adresser au président du Comité un dossier « ETHIQUE ». Ce dernier doit comprendre la description détaillée du projet de recherche ainsi qu'un certain nombre d'informations :

- fonction et coordonnées du demandeur ;
- coordonnées du laboratoire ;
- description détaillée des protocoles, en particulier, description des techniques utilisées;
- désignation des espèces animales concernées et estimation du nombre d'animaux qui vont être utilisés ;
- estimation de la souffrance qui va être infligée aux animaux.

Dans un délai maximum d'un mois le demandeur recevra un avis du Comité d'éthique concernant son protocole.

Comme cela a été précisé dans le paragraphe précédent, les Comités régionaux d'éthique sont des instances consultatives. Ceci implique donc qu'un chercheur pratiquant de l'expérimentation animale n'a pas obligation de soumettre ses protocoles à l'évaluation de ces Comités. Ceci implique également que l'avis favorable d'un Comité d'éthique ne dispense, en aucun cas, de la détention d'une autorisation d'expérimenter en cours de validité. Cependant, nous tenons à rappeler que, bien que les avis des Comités d'éthique ne soient pas obligatoires,

de nombreuses revues scientifiques exigent l'approbation d'instances compétentes en éthique avant d'accepter de publier un travail qui comprend des expérimentations sur animaux.

2.4 L'éthique à l'échelle européenne

2.4.1 Généralités

Depuis 1984, la Commission Européenne finance des projets de recherche. Le Parlement et le Conseil Européen ont, pour encadrer ces financements, établi un *Programme cadre de recherche*. Un programme cadre est adopté pour une période de cinq ans ; actuellement le programme en vigueur est le sixième. L'article 3 du programme en vigueur stipule que : « Toutes les activités de recherche menées au titre du Sixième Programme-cadre doivent être réalisées dans le respect des principes éthiques fondamentaux ». Afin de mettre en application cet article, la Commission a instauré l'obligation d'un examen éthique des projets de recherche. Ainsi, lors de demande d'un financement européen, pour un projet comprenant une partie expérimentation animale, il est nécessaire que le projet soit soumis non seulement à une expertise scientifique mais également à une expertise éthique. L'expertise scientifique précède l'expertise éthique ; seuls les projets validés par l'expertise scientifique pourront être soumis à l'expertise éthique. Pour qu'un projet soulevant des questions d'éthique sensibles bénéficie d'un financement, il doit obligatoirement être validé par les deux expertises. De cette façon, l'Union Européenne veille à ne pas soutenir des projets de recherche contraires aux principes d'éthique fondamentaux.

Le respect du bien-être animal apparaît comme un des principaux soucis de ces comités d'expertise, de telle sorte que les financements sont accordés en priorité pour les projets garantissant au mieux le bien-être animal.

2.4.2 La commission éthique

La commission éthique (ou Comité d'examen éthique) comprend des philosophes, des juristes et des scientifiques.

Il s'agit d'experts indépendants qui ont des compétences et de l'expérience dans le domaine de la bioéthique.

Les Comités d'examen éthique respectent la parité entre membres scientifiques et membres non scientifiques. De la même manière, le nombre d'hommes est équivalent au nombre de femmes et les différentes nationalités sont représentées équitablement.

Lorsqu' un projet est soumis à cette commission éthique, il est examiné initialement par au moins quatre personnes (chaque personne remplissant un formulaire d'évaluation), l'une d'entre elles étant le rapporteur qui sera chargé de présenter le dossier devant la commission plénière. Cette commission, constituée de douze personnes, émet un avis écrit. Cet avis peut être définitif ou provisoire, dans l'attente d'informations supplémentaires. Après avis de la Commission éthique, la Commission scientifique et de gestion du contrat est en mesure de refuser ou, au contraire, d'accorder partiellement ou totalement le financement pour le projet.

2.4.3 Le dossier « ETHIQUE »

Les points concernant l'éthique figurent dans la partie C7 du dossier scientifique. Parmi les points qui doivent obligatoirement être précisés nous pouvons citer : « le but des recherches, les conséquences prévisibles pour la santé et pour l'environnement, la justification du modèle animal choisi ainsi que la justification du nombre d'animaux utilisés, le Comité d'éthique consulté, une note précisant que la réglementation en matière d'expérimentation animale est appliquée »

Ces points doivent être décrits avec précision et clarté afin que le Comité d'éthique, dont les membres n'ont pas nécessairement des connaissances scientifiques solides, puisse donner un avis éclairé.

Il est fréquent qu'après expertise éthique, la partie C7 du dossier soit reprise plus en détails.

2.4.4 Quelques points importants...

La Commission prête un intérêt tout particulier à la taille des cages. Il est donc vivement conseillé de s'assurer, avant de soumettre le projet à la Commission, que les cages destinées à héberger les animaux présentent des tailles conformes aux normes.

La Commission éthique ne tient pas compte de l'argument financier.

Le transport des animaux est un autre point auquel la Commission attache une grande importance, particulièrement pour les PNH. En d'autres termes il faut veiller à ce que le transport auquel sont soumis les animaux soit le plus bref possible. Pour cela il faut essayer, quand cela est possible, de se procurer les animaux dans des élevages localisés en France.

Afin que la procédure de demande de financement soit la plus brève possible, il est conseillé de joindre un certain nombre de pièces au dossier (les demandes d'informations supplémentaires sont alors réduites).

Parmi ces pièces nous pouvons citer : la liste des législations qui doivent être respectées, les *autorisations d'expérimenter* (après s'être assuré que leur validité est en cours) ainsi que les numéros d'autorisation, la description des protocoles expérimentaux, la description de la gestion de la souffrance animale ou encore de la gestion de l'euthanasie.

En aucun cas l'examen éthique de la Commission européenne ne remplace l'approbation des comités éthiques locaux. En d'autres termes, les chercheurs ne sont nullement dispensés de se conformer à la réglementation nationale.

2.4.5 Les questions d'éthique sensibles

Aux yeux de la Commission européenne, sont considérées comme des questions éthiques sensibles les suivantes :

- toutes les questions qui ont trait à l'utilisation des êtres humains ;
- celles qui ont trait à l'utilisation des tissus humains ;
- les questions qui ont trait à l'utilisation des animaux dans la recherche et tout particulièrement les animaux génétiquement modifiés et les primates non humains.

- TROISIÈME PARTIE-

Maintenance et soins des primates non humains destinés à la recherche biomédicale

1. Hébergement des PNH

Les conditions d'hébergement des PNH en laboratoire ont été considérablement améliorées au cours de ces trente dernières années.

Au commencement des années cinquante, les PNH étaient essentiellement hébergés en groupes. Les groupes de PNH n'étaient pas toujours élaborés de façon très rigoureuse (plus ou moins en fonction de l'espèce, du sexe, de l'âge, de la taille ou encore de la provenance des animaux), ce qui favorisait la propagation de maladies infectieuses (telle que la tuberculose) ainsi que l'apparition de troubles du comportement chez les animaux, ou encore de conflits entre les individus au sein d'un même groupe. Pour ces différentes raisons, au milieu des années soixante, les conditions d'hébergement des PNH (en particulier l'organisation et la taille des cages) ont été réétudiées. La taille des cages était alors encore insuffisante. Par ailleurs, les cages n'étaient pas conçues en fonction du type d'espèce destiné à y être hébergé. En 1968, pour la première fois, des recommandations relatives à la taille et à la hauteur des cages des PNH de laboratoire sont publiées. Ces recommandations ont été réactualisées en 1980.

En Europe, c'est en 1986 que sont rédigées les premières directives concernant la taille minimale des cages destinées aux PNH de laboratoires (Directives du Conseil de l'Europe/ Convention pour la Protection des Vertébrés utilisés dans des expérimentations ou à d'autres fins scientifiques, 1986).

Il est indispensable que les PNH de laboratoire soient hébergés dans des conditions optimales ; non seulement la santé et le bien-être des animaux en dépendent mais également la qualité et la reproductibilité des résultats expérimentaux. Une attention toute particulière doit être portée à l'hébergement des enfants, des juvéniles, des PNH présentant des troubles

psychologiques, des PNH subissant, en rapport avec les protocoles expérimentaux, des restrictions d'ordre alimentaire ou d'activité et, enfin, des PNH dont le poids est supérieur à 50Kg.

1.1. Généralités sur l'hébergement des PNH (4, 46, 49)

Les modalités d'hébergement des PNH en laboratoire doivent répondre à certaines conditions.

1) Les cages/volières doivent être conçues et organisées de manière à assurer, autant que possible, le bien-être des animaux qui y sont hébergés. En d'autres termes, elles doivent pouvoir satisfaire aux besoins physiques, physiologiques, comportementaux et, si possible, sociaux des PNH.

« Le logement doit être assez vaste pour permettre la liberté de mouvement et les ajustements posturaux élémentaires. » (49)

2) Elles doivent garantir de bonnes conditions sanitaires, en particulier elles ne doivent pas favoriser la propagation des épidémies.

3) Elles doivent permettre une capture et une manipulation facile des animaux (les cages doivent, par exemple, être munies d'un faux fond pour les macaques ou babouins ou de boîtes de capture pour les tamarins ou les marmousets) et, de ce fait, faciliter le bon déroulement des protocoles expérimentaux.

4) Elles doivent garantir la sécurité du personnel qui est amené à travailler avec les PNH.

Pour résumer ces différents points, nous pouvons dire que le logement doit garantir à la fois le bien-être des PNH et la sécurité du personnel, tout en étant conforme aux exigences sanitaires et expérimentales.

1.2. Description des cages/volières des PNH en laboratoire

1.2.1 La taille des cages

La surface et la hauteur des cages doivent permettre aux animaux de se tenir debout, de se retourner, de changer de posture et d'avoir aisément accès à la nourriture, à l'eau et à la litière.

Les tailles des cages destinées à héberger des PNH sont soumises à une réglementation très stricte qui fixe les dimensions minimales en fonction du poids des PNH. Différentes recommandations concernant la taille des cages destinées à héberger des PNH ont été

publiées. Nous ne présenterons ici que les directives européennes relatives à ce sujet. En effet, dans la mesure où la réglementation française émane de ces directives, les laboratoires de recherche hébergeant des PNH doivent le faire dans des cages dont les dimensions doivent être supérieures ou égales aux dimensions imposées par ces directives.

Le tableau n°5 présente les dimensions minimales tolérées en Europe pour les cages des PNH. Ces dimensions sont données en fonction du poids des animaux.

Poids du primate (en Kg)	Surface au sol minimale de la cage pour un ou deux animaux (en m2)	Hauteur minimale de la cage
< 1	0,25	60
1 – 3	0,35	75
3 – 5	0,50	80
5 – 7	0,70	85
7 – 9	0,90	90
9 – 15	1,10	125
15 - 25	1,50	125

*Tab.5: Lignes directrices pour la mise en cage de primates non humains
(stockage, expériences et reproduction)
- Directive du Conseil du 24 novembre 1986-*

Il est important de souligner que ces directives ne tiennent pas compte du facteur « espèce » ; seul le poids des animaux est pris en considération pour déterminer la surface et le volume des cages.

Dans la surface au sol, ne doivent pas être compris les emplacements des mangeoires, abreuvoirs et litière.

Si plusieurs individus sont hébergés dans une même cage, pour déterminer la taille minimale que doit présenter la cage, il faut multiplier le nombre d'individus par la taille minimale que devrait avoir la cage si elle n'hébergeait qu'un seul animal. Il est cependant vivement recommandé, lors d'hébergements multiples, d'utiliser des cages dont les dimensions sont supérieures aux dimensions minimales exigées. En effet, plus les cages sont petites, plus les animaux sont stressés et plus les risques de conflits sont importants.

1.2.2 La conception et l'organisation des cages (46, 92)

Les cages doivent être conçues de manière, notamment, à assurer la sécurité des animaux et du personnel, à faciliter la manipulation des animaux et enfin, à faciliter le nettoyage et la désinfection (cf. 4.1.1.).

Les cages doivent être faites dans un matériau non toxique pour les animaux, sans surface abrasive, résistant à la corrosion (donc aux détergents et désinfectants utilisés pour le nettoyage) et inoxydable. Le matériau le plus couramment utilisé pour les cages de PNH est l'inox.

De façon à faciliter l'évacuation des excréments et autres déchets alimentaires, il est préférable d'utiliser des cages dont le plancher est pourvu de multiples trous.

Les cages doivent être munies de mangeoires et de distributeurs d'eau. Les distributeurs d'eau peuvent être soit des bouteilles type « biberon », soit des distributeurs automatiques. Il faut toujours s'assurer que les animaux savent se servir des distributeurs.

Lors de la conception des cages destinées à héberger des PNH, il faut tenir compte du fait que les PNH exploitent davantage l'espace vertical que l'espace horizontal. Le caractère arboricole des PNH du Nouveau Monde et le caractère terrestre des PNH de l'Ancien Monde doivent également être considérés lors de la conception et de l'organisation des cages. Ainsi, pour les PNH de l'Ancien Monde, les mangeoires et distributeurs d'eau seront disposés en bas des cages. Pour les PNH du Nouveau Monde, les mangeoires et distributeurs d'eau seront, au contraire, disposés en hauteur dans les cages.

L'organisation des cages doit être plus ou moins complexe selon l'espèce de PNH.

Pour certains PNH du Nouveau Monde, tels que les marmousets et les tamarins, l'installation d'abris dans les cages est indispensable. Ainsi, pour les marmousets et les tamarins, les cages sont généralement équipées de « Nest Box » qui permettent non seulement aux animaux de s'abriter mais aussi aux manipulateurs de capturer les animaux.

Les cages des macaques, babouins et vervets sont couramment munies de faux-fonds, permettant la capture des animaux.

1.2.3. L'organisation sociale de l'hébergement

Les PNH sont des animaux sociables qui sont habitués, pour la plupart, à vivre en groupe. Si on souhaitait, dans le cadre de l'hébergement des PNH en laboratoire, s'approcher des conditions de vie naturelles de ces animaux, il faudrait héberger les PNH en groupe. Cependant, ce type d'hébergement est très rarement possible en laboratoire. En effet, non seulement il est le plus souvent incompatible avec les protocoles expérimentaux mais en plus, ce type d'hébergement présente de lourds inconvénients: difficultés à contenir la propagation des épidémies, augmentation du risque de conflits entre individus, modification des fonctions comportementales et physiologiques des animaux ou encore, augmentation de la prédisposition aux troubles métaboliques tels que l'athérosclérose.

Lorsque les PNH sont tout de même hébergés en groupe, il est préférable de constituer le groupe à partir d'animaux indépendants les uns des autres (c'est à dire ne provenant pas de groupes pré-établis). Ceci permet de réduire les coalitions, conflits et rejets d'individus. La constitution artificielle d'un groupe de PNH doit impérativement être suivie d'une période d'observation du groupe (au moins une semaine à raison d'environ 30 minutes par jour) de façon à s'assurer qu'il n'y ait pas de rejets d'individus.

A défaut de pouvoir héberger les PNH en groupe, il faut essayer de privilégier (dès lors que les protocoles expérimentaux le permettent) l'hébergement par paire d'individus compatibles. Ceci est vrai pour quasiment toutes les espèces de PNH utilisées en laboratoire. Pour certaines espèces, l'hébergement par paire est particulièrement important. Ceci est le cas des marmousets et tamarins qui, dans les conditions naturelles, vivent toujours en couple.

De même qu'après la constitution artificielle d'un groupe, après avoir placé dans une même cage deux individus indépendants l'un de l'autre, il faut s'assurer, au cours d'une période d'observation, que les deux individus sont compatibles.

Pour les macaques, babouins et vervets, plusieurs cages peuvent être mises en communication, ce qui favorise les contacts entre les animaux et augmente l'espace disponible pour chaque animal.

Dans certains cas il n'est pas possible d'héberger les animaux par paire. Il faut alors essayer de favoriser les contacts visuels, olfactifs et auditifs avec les autres animaux. Il faut également favoriser une interaction positive avec le personnel de soin. Enfin, il faut essayer de compenser l'absence d'interactions sociales par un enrichissement de l'environnement, de façon à divertir, autant que possible, les PNH en captivité.

Le paragraphe suivant présente quelques exemples d'enrichissement de l'environnement.

1.3. Quelques exemples d'enrichissement de l'environnement...(21, 25, 28, 65, 72, 96, 108, 123, 140)

Lorsque on maintient des PNH en captivité, il est très important de procéder à un enrichissement environnemental de leurs cages. En effet, il semblerait que pour les PNH, la complexité de la cage soit encore plus importante que la taille. De nombreuses études comportementales ont montré que la complexité de l'environnement diminuait l'apparition de comportements stéréotypés (72).

Il existe différents moyens d'enrichir l'environnement des PNH. Lorsque on met en place un plan d'enrichissement de l'environnement, il faut le faire en fonction de l'espèce de PNH considérée et en particulier des caractéristiques comportementales de cette espèce dans les conditions naturelles.

Quelque soit l'espèce de PNH, qu'il s'agisse d'une espèce de l'Ancien ou du Nouveau Monde, la disposition dans les cages de perchoirs et de perches semble être la base de l'enrichissement de l'environnement. Les perches doivent être à la fois verticales et horizontales (majoritairement horizontales) et doivent être placées à différents niveaux. Il semble que les primates préfèrent les perches rigides aux perches souples.

Les cages destinées à héberger des espèces du Nouveau Monde doivent être particulièrement riches en perches et perchoirs, dans la mesure où il s'agit d'espèces arboricoles.

Quelque soit l'espèce de PNH, il est conseillé de placer dans les cages des jouets (par exemple des balles). Il faut s'assurer que les animaux ne puissent pas avaler les jouets. Dans la mesure où les PNH sont des animaux curieux, avides de variété et d'innovation, il faut régulièrement remplacer les jouets par des jouets nouveaux, différents des précédents.

Il est également possible de fixer une roue sur les barreaux des cages ou encore de munir les cages d'un miroir.

L'installation de musique ou de postes de télévision dans les animaleries a également été décrite.

Par ailleurs, dans la mesure où, dans leur environnement naturel, les PNH consacrent une grande partie de leur activité journalière à la recherche de nourriture, il faut essayer d'enrichir l'environnement de façon à stimuler cette activité de recherche de nourriture (ce type d'enrichissement est développé dans la partie sur l'alimentation des PNH).

1.4. Les facteurs environnementaux (46, 49, 92)

Les facteurs environnementaux, en particulier la température, l'humidité, la ventilation, la lumière et le bruit, contribuent grandement à la santé et au bien-être des PNH en captivité. Selon les espèces les exigences de température, d'humidité, de ventilation, de lumière et de bruit varient. Il est donc impératif d'adapter les facteurs environnementaux en fonction de l'espèce de PNH hébergée.

Remarquons qu'en laboratoire, il est très important de maintenir constants ces facteurs environnementaux (de façon à ne pas introduire de biais supplémentaires dans les résultats expérimentaux). Il est donc fortement déconseillé d'héberger les PNH dans des structures type « indoor-outdoor » ; les paramètres environnementaux extérieurs n'étant pas totalement maîtrisables.

1.4.1. Généralités sur les facteurs environnementaux requis pour les PNH en captivité (Convention STE 123)

En Europe, c'est la convention STE 123 qui fixe désormais les normes des facteurs environnementaux, pour les différentes espèces de PNH utilisées en laboratoire. Nous nous sommes donc appuyés sur cette convention pour décrire, dans les paragraphes qui suivent, les caractéristiques des facteurs environnementaux dans le cadre de la maintenance des PNH en laboratoire.

1.4.2. La température

Toutes les espèces de PNH utilisées en laboratoire étant originaires de régions chaudes, il faut maintenir des températures assez élevées ($\geq 20^{\circ}\text{C}$) dans les locaux d'hébergement. Selon les espèces de PNH, des écarts de température peuvent être plus ou moins bien tolérés. Ainsi, les espèces de l'Ancien Monde (macaques, vervets, babouins) peuvent supporter des variations de température assez importantes de même que des températures relativement faibles, ce qui n'est pas le cas des espèces du Nouveau Monde (marmousets, tamarins ou saïmiris).

Espèce	-Marmouset - Tamarin	-Saïmiri	-Macaque -Vervet	-Babouin
Température	23°C-28°C	24°C (+/- 2°C)	16°C-25°C	16°C-28°C

Tab.6: Températures de maintenance optimales fixées par la Convention STE 123 pour les différentes espèces de PNH utilisées en laboratoire

1.4.3. L'humidité

Les normes fixées par la convention pour le pourcentage d'humidité sont constantes, quelle que soit l'espèce de PNH considérée : 40-70% d'humidité.

Le taux d'hydratation optimal s'approchera de 40% pour les espèces de l'Ancien Monde et de 70% pour celles du Nouveau Monde.

Là encore, les espèces tolèrent plus ou moins bien des variations. En particulier, les espèces du Nouveau Monde ont besoin d'un pourcentage d'humidité élevé et maintenu à un taux à peu près constant.

1.4.4. La ventilation

Quelle que soit l'espèce de PNH considérée, le renouvellement de l'air, dans les locaux hébergeant les animaux, doit s'effectuer à un rythme de 10 à 15 fois par heure (49).

1.4.5. La lumière (46)

Dans la détermination du temps d'éclairage par jour, il faut tenir compte ;

- du temps nécessaire à l'inspection des animaux ;
- du temps nécessaire pour effectuer les manipulations sur les animaux ;
- de la nécessité d'un éclairage journalier long et intense pour la synthèse de la vitamine D3 chez les espèces du Nouveau Monde. En effet, comme cela sera revu dans la partie relative à l'alimentation des PNH, les espèces du Nouveau Monde sont incapables de synthétiser la vitamine D3 à partir de la vitamine D2 ;

- du caractère saisonnier de l'activité sexuelle de certaines espèces comme *Macaca mulatta* et *Saimiri sciureus*.

Pour ces différentes raisons, il est recommandé de respecter, lors d'hébergement de PNH en laboratoire, un temps d'éclairage de 12 heures par jour. Par ailleurs, il est suggéré de placer dans les pièces hébergeant des espèces du Nouveau Monde des lampes à UV, l'éclairage intense favorisant la synthèse de la vitamine D3.

1.4.6. Le bruit (92)

Les PNH sont des animaux beaucoup plus bruyants que la plupart des autres espèces animales utilisées en laboratoire (rongeurs, lapins etc...). Aussi, il faut veiller à bien séparer les animaleries hébergeant des PNH de celles hébergeant d'autres espèces animales, de manière à protéger ces dernières du bruit produit par les PNH.

Dans le cadre de l'utilisation de PNH en laboratoire, c'est donc davantage les autres espèces animales susceptibles d'être hébergées à proximité de PNH qu'il faut veiller à protéger du bruit, que les PNH eux-mêmes !

1.5. Recommandations relatives aux conditions d'hébergement des primates en laboratoire : Présentation espèce par espèce (109)

1.5.1. Les Callitrichidés : Marmousets et Tamarins

Il s'agit d'espèces arboricoles qui vivent dans des forêts denses, en petits groupes (entre 2 et 15 individus), et dont l'activité principale consiste à « fourrager » pour trouver leur nourriture. Il faut donc essayer d'héberger ces petits PNH, soit par petits groupes (au sein de volières), soit par couples, voire même par paire d'individus du même sexe. Les cages doivent être très riches en perches et doivent comporter au moins un abri. Il faut distribuer la nourriture en différents endroits de la cage. Il faut essayer de mettre en place des systèmes qui forcent les animaux à devoir chercher leur nourriture (comme l'« arbre à gomme », décrit dans la partie sur l'alimentation).

1.5.2 Les Cébidés : Singes écureuils et singes *Aotus*

1.5.2.1 Les singes écureuils

Il s'agit d'une espèce arboricole qui vit en grands groupes (25-50 individus).

Il faut essayer d'héberger les singes écureuils en groupes, dans des volières. A défaut, il est possible de les héberger par couple, voire par paire d'individus du même sexe. Les cages doivent être riches en perches verticales et surtout horizontales. Les cages doivent être pourvues d'abris.

1.5.2.2 Les singes *Aotus*

Il s'agit d'une espèce arboricole qui vit en petits groupes (2-5 individus). Les *Aotus* sont à mode de vie essentiellement nocturne.

L'idéal est d'héberger les *Aotus* en petits groupes. Il est également possible de les héberger en couple voire, par paire d'individus du même sexe. Il faut toutefois savoir que souvent les animaux du même sexe se tolèrent assez mal. Les cages doivent être riches en perches. Compte tenu du caractère nocturne des *Aotus*, le cycle lumière/obscurité est inversé par rapport aux autres PNH.

1.5.3 Les Cercopithécidés : Macaques, vervets et babouins

1.5.3.1 Les macaques

Les macaques sont des espèces arboricoles, partiellement terrestres. Les macaques vivent par groupes de 10 à 50 individus composés, le plus souvent, de 2 mâles (dont 1 dominant), de 5 à 7 femelles et d'enfants et de juveniles. Les macaques dorment en hauteur.

Les macaques peuvent être hébergés en groupe, en couple, par paire. Les macaques supportent également assez bien l'hébergement individuel. Les cages doivent être pourvues de perches (elles sont moins importantes que pour des espèces entièrement arboricoles comme les marmousets, les tamarins ou les singes écureuils). Il est important que les cages soient munies de plates-formes, en hauteur.

1.5.3.2 Les vervets

Les vervets ont une structure sociale très proche de celle des macaques. Le mode de vie des vervets est également similaire à celui des macaques.

Les recommandations d'hébergement des vervets sont les mêmes que pour les macaques.

1.5.3.3 Les babouins

Bien que les babouins soient essentiellement terrestres (partiellement arboricoles) et bien qu'ils vivent dans des groupes beaucoup plus grands que ceux des macaques et des vervets, les recommandations d'hébergement sont les mêmes que pour les deux autres espèces.

2. Alimentation des PNH

Après avoir rappelé les caractéristiques anatomiques de l'appareil digestif des PNH utilisés en recherche biomédicale, nous décrirons les besoins et habitudes alimentaires pour chacune des espèces envisagées.

Une fois le bilan des exigences nutritionnelles de chaque espèce effectué, nous proposerons une ration alimentaire pour chacune de ces espèces.

Nous terminerons par une description rapide des aliments commerciaux pour PNH disponibles sur le marché français.

Les besoins nutritionnels dépendent de différents facteurs : espèce, âge, statut physiologique, statut sanitaire et activité physique. Nous ne considérerons ici que le facteur espèce. Ainsi, les modifications des besoins nutritionnels en fonction des facteurs « âge, statuts physiologiques et sanitaires et activité physique » seront considérées comme comparables à celles observées pour toute autre espèce animale et ne seront pas abordées ici.

Nous ne décrirons ici que ce qui nous semble être propre à l'alimentation des PNH.

2.1. Anatomie comparée de l'appareil digestif des PNH utilisés en laboratoires (29, 93, 125)

L'anatomie de l'appareil digestif est étroitement liée au régime alimentaire. Ainsi, les PNH dont le régime alimentaire est à tendance faunivore, présentent un appareil digestif relativement simple (avec, notamment, un estomac globulaire simple et un intestin grêle

relativement court) alors que les PNH dont le régime alimentaire est à tendance frugivore présentent, eux, un appareil digestif beaucoup plus complexe.

Nous avons répertorié, ci-dessous, des schémas représentant l'appareil digestif de certaines des principales espèces de PNH utilisées en laboratoires.

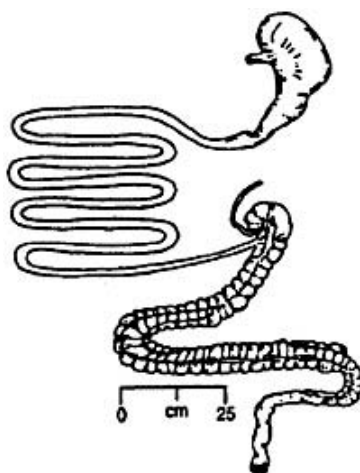


Fig. 12-Schéma du tractus gastro-intestinal du chimpanzé-(125)

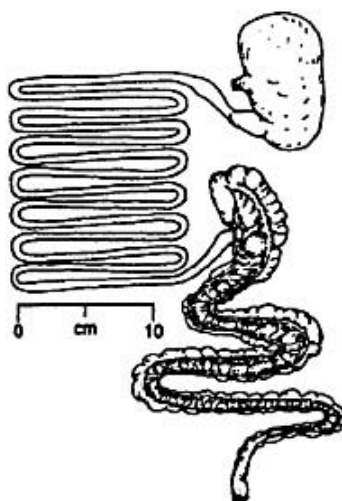


Fig.13-Schéma du tractus gastro-intestinal du macaque-(125)

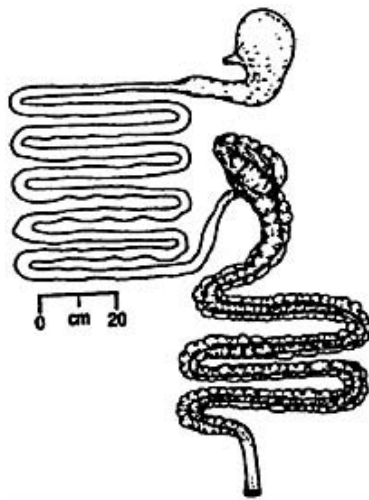


Fig.14-Schéma du tractus gastro-intestinal du babouin-(125)

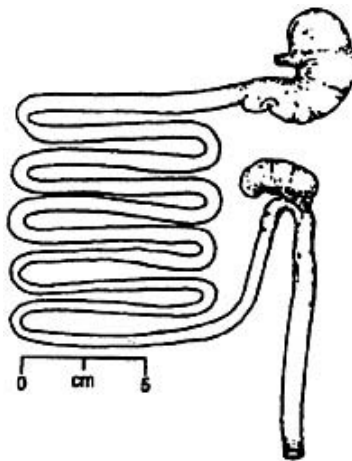


Fig.15-Schéma du tractus gastro-intestinal du singe écureuil-(125)

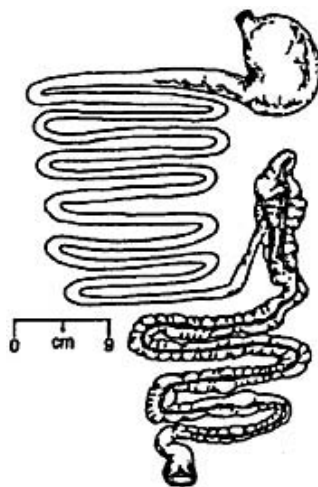


Fig.16-Schéma du tractus gastro-intestinal du Vervet-(125)

2.2. Description des différents types de régimes alimentaires rencontrés chez les PNH (29, 93)

Grâce à l'observation, dans les conditions naturelles, des habitudes alimentaires des PNH, nous connaissons aujourd'hui le régime alimentaire de nombreuses espèces de PNH et, en particulier, celui des espèces les plus couramment utilisées en recherche biomédicale.

Toutes les espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale sont omnivores. On distingue trois grands types de régimes alimentaires ; omnivore à tendance faunivore, omnivore à tendance frugivore et omnivore à tendance folivore.

Les PNH utilisés en recherche biomédicale sont soit omnivores à tendance faunivore, soit omnivores à tendance frugivore.

Certains PNH pratiquent également la coprophagie ; ce n'est apparemment le cas d'aucun des PNH utilisés en recherche biomédicale.

OMNIVORE A TENDANCE FAUNIVORE	OMNIVORE A TENDANCE FRUGIVORE
Microcèbe	Macaque Vervet Patas Babouin Mandrill Chimpanzé Marmouset Tamarin Singe écureuil

Tab.7: Régime alimentaire des différentes espèces de PNH de laboratoire

Remarque : Les marmousets, tamarins et singes écureuils ont été regroupés avec les PNH à tendance frugivore dans la mesure où, dans les conditions naturelles, ils consomment, majoritairement des fruits. Nous tenons, cependant, à préciser que la consommation de proies, et, en particulier, de petits invertébrés représente une part importante de leur régime alimentaire.

ESPECE	REGIME ALIMENTAIRE
F : Pongidae Genre : Pan Espèce : troglodytes Nom commun : Chimpanzé	- fruits (19-99%) - fleurs et feuilles (0-56%) - diverses autres parties végétales (0-41%) - proies (0-28%)
F : SF : Genre : Microcebus Nom commun : Microcèbe	- insectes et autres produits d'origine animale (majoritaire) - fruits, fleurs, gomme, nectar... (en complément)
F : Callitrichidae SF : Callitrichinae Genre : Callitrix Espèce : jacchus jacchus Nom commun : Marmouset commun	- gomme (24-70%) - insectes (30-70%) - fruits (14 -30%) - nectar en saison sèche
F : Callitrichidae SF : Callitrichinae Genre : Saginus Espèces : oedipus, mystax Nom commun : Tamarin	- insectes (30-77%) - fruits (13-74%) - exsudats (0-37%) - nectar (0-35%) - jeunes feuilles (3%) - graines
F : Cebidae SF : Saimirinae Genre : Saimiri Espèce : sciureus Nom commun : Singe écureuil	- proies animales, particulièrement les insectes (18-100%) - fruits (15-39%) - fleurs (2-13%) - feuilles (11-18%) - graines
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Cercopithecus Espèce : aethiops Nom commun : Singe vert ou vervet	- fruits (46%) - feuilles (23%) - fleurs et bourgeons (10%) - écorces et petites branches (6%) - champignons ou gomme (3%) - herbe (1%) - proies diverses (13%)
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Erythrocebus Espèce : patas Nom commun : Singe patas	- fruits (5-34%) - feuilles (6-27%) - fleurs et bourgeons (7-65%) - tiges et pousses végétales (3%) - sève et gomme (10%) - proies (16%)

ESPECE	REGIME ALIMENTAIRE
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Macaca Espèce : mulata Nom commun : macaque rhésus	- fruits (0-70%) - fleurs (0-40%) - feuilles et autres parties végétales (2-99%) - proies diverses (0-66%)
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Macaca Espèce : fascicularis Nom commun : macaque cynomolgus	- fruits (2-100%) - fleurs (0-68%) - feuilles et autres parties des végétaux (1-62%) - proies diverses (0-46%)
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Papio spp. Nom commun : Babouins	- fruits et graines (0-86%) - racines, feuilles et autres parties végétales (0-97%) - diverses proies (0-72%)
F : Cercopithecidae SF : Cercopithecinae Genre : Mandrillus spp. Nom commun : mandrills	- fruits (42-99%) - feuilles (9%) - fleurs (0-47%) - diverses parties végétales (0-52%)

Tab.8: Régimes alimentaires détaillés des différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale

Nous retiendrons que la majorité des PNH sont omnivores à tendance frugivore.

2.3. Les besoins nutritionnels des PNH (93, 109)

Le National Research Council (NRC) a publié en 1978 une estimation des besoins nutritionnels de la plupart des espèces de PNH. Cette estimation a fait, depuis, l'objet de plusieurs réactualisations.

Nous nous sommes appuyés, principalement, sur les recommandations du NRC pour dresser le bilan des besoins nutritionnels des PNH utilisés en laboratoire.

Nous tenons à attirer l'attention sur le fait qu'une alimentation équilibrée, c'est-à-dire une alimentation qui répond aux besoins nutritionnels de l'animal, conditionne non seulement la bonne santé et le bien-être de l'animal, mais également, pour des animaux utilisés à des fins expérimentales, la qualité et la reproductibilité des résultats expérimentaux. Ainsi, toute sur- ou sous-alimentation, ainsi que tout désordre alimentaire, sont susceptibles d'interférer avec les projets de recherche et de modifier les résultats expérimentaux.

Pour les animaux utilisés en laboratoire, il semble particulièrement important de tenir compte de deux facteurs susceptibles de modifier les besoins nutritionnels : les conditions d'hébergement et le stress (induit, notamment, par les manipulations des animaux).

Les besoins nutritionnels des PNH sont regroupés en deux grandes catégories : les besoins nutritionnels des PNH du Nouveau Monde et ceux des PNH de l'Ancien Monde. Il semble qu'au sein de ces deux grands groupes, les variations interspécifiques, en termes de besoins nutritionnels, soient très faibles.

	BESOINS NUTRITIONNELS DES PNH DE L'ANCIEN MONDE	BESOINS NUTRITIONNELS DES PNH DU NOUVEAU MONDE
EAU	- 80 ml/kg/jour - si possible à volonté	- 80 ml/kg/jour - si possible à volonté
PROTEINES	15% MS	25% MS
GLUCIDES	50-60% MS	50-60% MS
MATIERE GRASSE	5% MS	9% MS
MINERAUX	5-7% MS	5-7% MS
VITAMINE C	1-25 mg/kg	1-25 mg/kg
VITAMINE D3		2000 UI/kg d'aliment

Tab.9 : Principaux besoins nutritionnels des PNH du Nouveau Monde et ceux des PNH de l'Ancien Monde

Remarques :

- Les espèces de l'Ancien Monde peuvent métaboliser la vitamine D2 en vitamine D3, ce que sont incapables de faire les espèces du Nouveau Monde. La ration alimentaire des espèces du Nouveau Monde doit donc impérativement contenir de la vitamine D3.
- Les acides aminés et acides gras essentiels n'ont pas été déterminés pour les PNH. C'est donc par extrapolation à partir des autres espèces animales que la thréonine, la valine, la leucine et l'isoleucine ont été considérées comme les acides aminés essentiels chez les PNH.

De la même manière les acides linoléique, linoléique et arachidonique ont été retenus comme les acides gras essentiels chez les PNH.

2. 4. Présentation des aliments commerciaux destinés aux PNH

Dans cette partie nous décrirons, brièvement, les caractéristiques des aliments industriels destinés aux PNH. Nous ne nommerons aucun fournisseur, le lecteur intéressé pourra aisément se procurer, via Internet, les coordonnées des distributeurs d'aliments pour PNH.

La préparation des aliments industriels destinés aux PNH peut se faire au moyen de deux procédés différents de fabrication, fondés sur deux techniques différentes d'agglomération des matières premières. Ainsi on distingue l'agglomération par extrusion de l'agglomération par granulation. La technique de l'agglomération par extrusion est, de loin, la technique la plus couramment employée pour la préparation des aliments pour PNH ; elle conduit à la fabrication de croquettes dites extrudées. Les croquettes extrudées présentent comme avantages, par rapport aux farines obtenues par granulation, d'être plus digestibles et de mieux se conserver dans le temps.

Les aliments industriels destinés aux PNH sont garantis à composition fixe. Cette caractéristique est particulièrement précieuse pour les PNH utilisés en expérimentation animale dans la mesure où des variations dans la composition de l'alimentation seraient susceptibles d'interférer avec les protocoles expérimentaux.

Ces aliments industriels sont vendus dans des sacs étanches et stériles.

Il existe de nombreuses gammes d'aliments industriels destinés aux PNH. En particulier il existe des gammes pour primates du Nouveau Monde et des gammes pour primates de l'Ancien Monde (en fonction des exigences nutritionnelles des espèces).

2. 5 Quelques suggestions concernant la constitution et la distribution de la ration alimentaire des principales espèces de PNH utilisées en laboratoires... (4, 46, 71, 86, 88, 109, 138, 142)

Il est indispensable, dans le cadre de la maintenance des PNH en laboratoire, non seulement de répondre à leurs besoins nutritionnels, mais également de leur permettre de développer les comportements alimentaires qu'ils auraient dans leur environnement naturel.

Ainsi, le « planning » de distribution de la ration alimentaire des PNH doit être élaboré après avoir pris connaissance des deux principales caractéristiques relatives aux comportements alimentaires des PNH, à savoir :

- 1) Les PNH consacrent jusqu'à 60% de leur activité journalière à la recherche et à la manipulation des aliments (le verbe « fourrager » est fréquemment utilisé dans la littérature pour faire référence à ces activités de recherche et de manipulation des aliments).
- 2) Les PNH requièrent une grande diversité alimentaire. En effet, ce sont des animaux qui se lassent très rapidement d'un régime alimentaire uniforme et qui ont besoin de procéder à un choix parmi une certaine variété d'aliments (il semblerait d'ailleurs qu'ils sélectionnent prioritairement les aliments ou fractions alimentaires riches en protéines, au détriment de ceux riches en fibres).

Le respect de la première caractéristique impose une distribution stratégique de la ration alimentaire ; il s'agit d'essayer de distribuer la ration, dans le temps et dans l'espace, de telle sorte que les PNH en captivité aient besoin de reproduire, pour accéder aux aliments, les comportements qu'ils adopteraient dans les conditions naturelles. Le bien-être des PNH repose, en grande partie, sur la possibilité qu'ils ont de fourrager. Ainsi, il semble que de nombreux troubles du comportement pourraient être évités par le simple fait de fournir aux animaux le moyen d'avoir à rechercher et manipuler leurs aliments (ceci est particulièrement vérifié pour la famille des Callitrichidae).

Il est donc vivement conseillé, quelle que soit l'espèce de PNH concernée, de fractionner la ration alimentaire en au moins deux repas par jour et de répartir les aliments en différents endroits dans les cages ou volières (en essayant d'utiliser à la fois l'espace vertical et l'espace horizontal). L'eau doit être fournie à volonté et si possible accessible en différents endroits.

Différentes stratégies visant à stimuler l'activité de recherche et de manipulation des aliments par les PNH ont été décrites dans la littérature ; le tableau n°10 en présente certaines.

ESPECE	CERCOPITHECIDES	MARMOUSET	SINGE ECUREUIL	MARMOUSET/ TAMARIN/ SINGE ECUREUIL	CHIMPANZE
EXEMPLES DE STRATEGIES POSSIBLES POUR STIMULER L'ACTIVITE DE RECHERCHE DES ALIMENTS	Répondre dans les cages/volières des grains de raisin secs, du pop-corn ou encore des cacahuètes (109)	Installation, dans les cages, d'un arbre à gomme (qui contient de la gomme arabique)(86)	Installation d'aquariums dans les volières (les saïmiris semblent manifester un intérêt important pour la pêche et ce, bien qu'ils ne pratiquent pas cette activité dans les conditions naturelles) (71)	Libérer des criquets/sauterelles dans les cages/volières (109, 142)	Installation de branches creuses, contenant des aliments (tels que du miel ou des fruits) dans les enclos ; les animaux ont alors besoin d'aller chercher au travers des trous pour récupérer les aliments (109)

Tab.10 : Présentation de certaines stratégies (décrites dans la littérature) visant à stimuler l'activité de recherche et de manipulation des aliments par les PNH

Afin de respecter le besoin de diversité alimentaire des PNH, il convient de distribuer aux animaux les aliments commerciaux (qui constituent la ration de base et dont la composition couvre largement les besoins nutritionnels) ainsi que différents compléments alimentaires. Ces compléments alimentaires seront apportés soit de façon quotidienne, soit de façon hebdomadaire.

Les compléments alimentaires les plus couramment utilisés sont présentés dans le tableau n°11.

ESPECE	CERCOPITHECIDES CHIMPANZE	MARMOUSET TAMARIN SINGE ECUREUIL
COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	- Fruits frais, entiers et non pelés	- Fruits frais, découpés en morceaux, pelés - Céréales, pain d'épices - Œufs durs - (verres de terre, souriceaux) - Riz cuit

Tab.11: Compléments alimentaires les plus fréquemment apportés aux PNH

Remarque :

- Les modalités de distribution de la ration alimentaire ont un impact sur le bien-être animal et sur l'état de santé des animaux. Ainsi, certaines espèces de PNH, notamment les petites espèces du Nouveau Monde (tamarins et marmousets), sont particulièrement prédisposées aux hypoglycémies ; il convient donc de fractionner dans le temps la ration alimentaire quotidienne. On peut également veiller à ce que ces petits primates aient un accès permanent à une source de glucides (ex ; biscuits, pain d'épices etc...)(46).

- Lorsque les PNH sont hébergés en groupe, il est indispensable que la création du groupe soit suivie d'une phase d'observation. Durant cette phase il faudra, notamment, s'assurer que tous les individus aient un accès équivalent à la nourriture (il faudra veiller à ce que les dominants n'empêchent pas les dominés de s'alimenter). Si ce n'est pas le cas, il faut alors remodeler le groupe, du moins retirer du groupe les individus dominés qui ne parviennent pas à se nourrir. L'observation des animaux est tout à fait indispensable afin d'identifier ce type de problème. Cette phase d'observation doit être réalisée par un vétérinaire, par un animalier ou par toute autre personne chargée de la responsabilité des animaux. C'est une étape très importante qui ne doit être ni occultée, ni menée avec négligence !

3. Soins vétérinaires

Les actes vétérinaires rencontrés dans le cadre de l'utilisation de PNH en recherche biomédicale peuvent être regroupés en trois grandes catégories.

- 1) Les soins de type prophylactique visant à dépister et à prévenir certaines maladies des PNH, notamment celles transmissibles à l'homme.
- 2) Les soins de type thérapeutique visant à traiter les principales maladies des PNH.
- 3) Les divers actes vétérinaires expérimentaux (prélèvements etc...) imposés par les protocoles de recherche.

Dans un premier temps nous présenterons les principales maladies susceptibles d'affecter les primates en captivité. Dans un deuxième temps nous présenterons les gestes techniques qu'un vétérinaire, responsable de PNH en laboratoire, est le plus couramment amené à effectuer.

3.1 Les principaux problèmes de santé décrits chez les PNH de laboratoire (5, 46)

Dans les pages qui suivent, nous décrirons les principaux problèmes de santé pouvant affecter les PNH en captivité. Nous suggérerons, pour les différentes maladies, des moyens de diagnostic et de traitement.

Les zoonoses faisant l'objet d'un paragraphe à part, elles ne seront évoquées ici que lorsque elles sont associées, chez l'animal, à de graves signes cliniques.

Par souci de clarté, nous présenterons séparément les affections digestives, respiratoires, génitales, cutanées, métaboliques et, enfin, comportementales. Les maladies touchant plusieurs sphères (sphère cutanée, respiratoire etc...) ont été classées en fonction de la sphère majoritairement touchée.

3.1.1 Traumatismes/morsures

Les problèmes de santé les plus fréquemment rencontrés lors de la maintenance de PNH en captivité sont les morsures (lors d'hébergement multiple) et les auto-mutilations (lorsque les animaux sont en situation de stress). Selon la gravité des lésions, il peut être nécessaire de suturer, de poser un drain, voire, dans les cas les plus sévères, de procéder à des amputations. Dans tous les cas, l'administration d'un antibiotique à large spectre est vivement recommandée.

3.1.2 Pathologies digestives

Les affections digestives constituent une des dominantes pathologiques chez les PNH en captivité.

3.1.2.1 Entérites et gastro-entérites

Les entérites et les gastro-entérites sont très fréquentes chez les PNH. Il s'agit, soit d'affections d'origine bactérienne, soit d'affections d'origine parasitaire. Les principaux agents bactériens associés aux entérites et gastro-entérites sont : *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Escherichia coli*, *Aeromonas*, *Campylobacter*. Les principaux agents parasitaires associés aux entérites et gastro-entérites sont les amibes et les trichocéphales.

Remarque : la rougeole (due à un morbillivirus) provoque chez les marmousets et les tamarins une gastroentéocolite qui peut être très sévère (avec un taux de mortalité pouvant atteindre 100%). Les symptômes digestifs, essentiellement de la diarrhée, sont alors associés à des symptômes respiratoires.

3.1.2.2 Affections de la cavité buccale

Dans ce paragraphe nous évoquerons les principales affections buccales rencontrées chez les PNH en captivité et ce, après un bref rappel des formules dentaires et de l'âge d'éruption des dents adultes pour les différentes espèces concernées.

3.1.2.2.1 Rappels concernant la formule dentaire et l'âge d'éruption des dents adultes pour les différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale

Les formules dentaires des différentes espèces de PNH utilisées en recherche biomédicale sont représentées dans le tableau n°12 ; elles sont exprimées par demie mâchoire.

ESPECES	INCISIVES	CANINES	PREMOLAIRES	MOLAIRES	TOTAL
SINGES DE L'ANCIEN MONDE	2/2	1/1	2/2	3/3	32
CEBIDAE	2/2	1/1	3/3	3/3	36
CALLITRICHIDAE	2/2	1/1	3/3	2/2	32

Tab.12 : Formule dentaire, par demie mâchoire, des singes de l'Ancien Monde, des Cébidiés et des Callitrichidés.

Les âges d'éruption des dents adultes chez les principales espèces de PNH utilisées en laboratoire sont représentés dans le tableau n°13.

ESPECES	INCISIVES	CANINES	PREMOLAIRES	MOLAIRES
<i>Macaca mulatta</i>	22-37	47-73	37-49	14-74
<i>Macaca fascicularis</i>	23-37	36-51	37-49	14-49
<i>Cercopithecus aethiops</i>	12-24	36-40	20-36	8-48
<i>Papio sp.</i>	35-41,5	48,5-56	49-56	21,5-72
<i>Saimiri sp.</i>	8-14	19-22	12-16	11-22
<i>Callithrix jacchus</i>	1-13	7-32	14-53	11-22
<i>Saguinus nigricollis</i>	4-6	9-9,5	6-9	3-7
<i>Pan troglodytes</i>	59-92	96-121	73-100	36-163

Tab.13: Ages (en mois) d'éruption des incisives, canines, prémolaires et molaires chez différentes espèces de PNH

3.1.2.2.2 Les principales affections de la cavité buccale

Les affections dentaires, les gingivites et les stomatites sont les principales affections de la cavité buccale rencontrées chez les PNH.

Les affections dentaires regroupent une grande variété d'affections dont les abcès, les fractures, les caries et le tartre. Parmi toutes ces affections, les abcès de la racine dentaire représentent la majorité, tant en termes de fréquence que de gravité. Ces abcès se traduisent, le plus souvent, par des fistules qui débouchent, soit dans la cavité buccale, soit au niveau de la face de l'animal. Le traitement des abcès dentaires consiste à extraire la dent.

En ce qui concerne les gingivites et les stomatites, nous ne rentrerons pas dans les détails. Nous tenons toutefois à rappeler que de nombreux agents étiologiques peuvent en être à l'origine (tels que, notamment, les virus de l'Herpès B, du SIV ou encore de la rougeole).

3.1.2.3 Obstructions/perforations du tractus digestif par corps étrangers (5, 46)

Les obstructions et perforations du tractus digestif par ingestion d'un corps étranger sont fréquentes chez les PNH. Ceci est directement lié aux habitudes alimentaires de ces animaux qui consistent, notamment, à « fourrager », manipuler les aliments et, mettre des objets en bouche.

Les signes cliniques qui sont le plus souvent associés à des obstructions/perforations sont les suivants :

- postures anormales ;
- diminution de l'appétit et perte de poids ;
- tensions et douleurs abdominales ;
- identification d'une masse abdominale à la palpation ;
- diarrhées.

Le diagnostic d'une obstruction digestive peut se faire par radiographie, celui d'une perforation digestive par radiographie de contraste (avec utilisation, par exemple, de sulfate baryté).

Le traitement d'une obstruction digestive dépend d'une part de la localisation de l'obstruction et d'autre part de la taille et de la forme du corps étranger. Ainsi, pour une obstruction intéressant les segments proximaux du tractus digestif, sous réserve que le corps étranger soit de petite taille, il est possible de repousser ou d'aspirer le corps étranger au moyen d'une sonde d'endoscopie. Si au contraire l'obstruction intéresse les segments distaux du tractus digestif, il faudra plutôt envisager l'utilisation de produits émoullissants tels que des huiles minérales afin de tenter d'éliminer le corps étranger. Si le corps étranger est de trop grande taille ou en cas d'échecs des deux méthodes évoquées ci-dessus, il convient d'intervenir chirurgicalement.

Le traitement d'une perforation digestive est beaucoup plus délicat que celui d'une obstruction dans la mesure où il faut alors également gérer le risque important de complications infectieuses.

Qu'il s'agisse d'une obstruction ou d'une perforation et quel que soit le traitement mis en oeuvre, il est très vivement suggéré d'associer ce dernier à un traitement antibiotique à large spectre.

3.1.2.4 Dilatations/Torsions de l'estomac

Les dilatations/torsions de l'estomac représentent une cause importante de mortalité chez les PNH. Ce sont des affections qui touchent aussi bien les primates du Nouveau Monde que ceux de l'Ancien Monde et qui se caractérisent, notamment, par une évolution extrêmement rapide. De ce fait, les animaux sont souvent retrouvés morts, avant apparition des symptômes évocateurs.

Lorsque le tableau clinique est présent, il comporte, généralement, les symptômes suivants :

- état de choc ;
- dyspnée ;
- distension de l'abdomen.

En termes d'étiologie, il semblerait que ce soient les gaz, liés à la présence de *Clostridium perfringens* dans l'estomac, qui représentent la principale cause de dilatation de l'estomac chez les PNH. En outre, divers facteurs ont été identifiés comme étant des facteurs de prédisposition aux dilatations/torsions chez les PNH comme, par exemples un changement récent d'alimentation ou encore une antibiothérapie prolongée.

Les dilatations/torsions de l'estomac constituent des urgences majeures qui requièrent l'intervention immédiate d'un vétérinaire. Le traitement consiste :

- 1) en une gestion de l'état de choc (par l'administration de corticoïdes et mise en place d'une oxygénothérapie) ;
- 2) en la mise en place d'une fluidothérapie et d'une antibiothérapie (de manière à prévenir d'éventuelles infections) ;
- 3) en une vidange de l'estomac (si possible par l'utilisation d'un trochanter ou d'une sonde gastrique, sinon par intervention chirurgicale) ;
- 4) en une gastropexie, de manière à limiter les risques de récurrences.

Même lorsque le traitement est mis en place très rapidement, le taux de mortalité reste très élevé.

3.1.2.5 Troubles nutritionnels

3.1.2.5.1 Carence en vitamine C

Toutes les espèces de PNH utilisées en laboratoires ont besoin d'un apport alimentaire en vitamine C (1-25 mg/kg/jour). La carence en vitamine C (scorbut) est associée, chez les PNH, à différents symptômes : douleurs et déformations articulaires, fatigabilité, anémie, gingivite et hémorragies sous-cutanées.

Le traitement de la carence en vitamine C consiste en l'administration, par voie intramusculaire, de 25 mg/kg de vitamine C par jour (voire deux fois par jour) pendant 5 jours.

Les aliments industriels destinés aux PNH couvrent les besoins de ces derniers en vitamine C. Il n'est donc pas nécessaire, lors de l'utilisation de ces aliments industriels, de compléter la ration alimentaire en vitamine C.

3.1.2.5.2 Carence en vitamine D3

La carence en vitamine D3 concerne les espèces du Nouveau Monde qui ne peuvent pas synthétiser, à partir de la vitamine D2, la vitamine D3.

La carence en vitamine D3 peut provoquer de l'ostéodystrophie et de l'ostéoporose.

Le traitement de la carence en vitamine D3 consiste en l'administration, par voie orale, tous les 15 jours, de 2000 UI/kg de vitamine D3.

Les aliments industriels couvrent largement les besoins en vitamine D3 des PNH du Nouveau Monde. Il n'est donc pas nécessaire d'en apporter en complément alimentaire.

3.1.2.5.3 Syndrome de dépérissement du marmouset (Wasting Marmoset Syndrome)

Le syndrome de dépérissement du marmouset est un syndrome dont la cause est inconnue. Les animaux présentent une fatigabilité et une perte de poids associées à une anémie et une hypoalbuminémie.

Le traitement, non spécifique, repose essentiellement sur un soutien nutritionnel et sur l'apport de vitamine E et de fer.

3.1.3 Maladies respiratoires

Les affections respiratoires décrites chez les PNH sont essentiellement d'origine infectieuse.

3.1.3.1 Affections respiratoires d'origine bactérienne

3.1.3.1.1 La tuberculose

Chez les PNH, la tuberculose est considérée comme étant la maladie respiratoire la plus grave (notamment en raison de son caractère zoonotique). Les germes les plus fréquemment impliqués sont : *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis*. Les PNH de l'Ancien Monde sont beaucoup plus sensibles à la tuberculose que ceux du Nouveau Monde. Les principaux symptômes de la tuberculose qui sont décrits chez les PNH sont : la fatigabilité, l'intolérance à l'effort, la toux et des difficultés respiratoires.

3.1.3.1.2 Streptococcus pneumoniae

L'infection par *Streptococcus pneumoniae* est essentiellement décrite chez les macaques et les chimpanzés. Le tableau clinique associé à l'infection est celui d'une pneumonie avec comme principaux symptômes de la toux, de la dyspnée et de l'intolérance à l'effort. Dans les cas les plus sévères l'infection peut être à l'origine d'une méningite. Le traitement repose sur l'utilisation de pénicillines. Lors de méningites à *Streptococcus pneumoniae*, le traitement de choix repose sur l'administration de céphalosporines.

Remarque : d'autres agents bactériens peuvent être associés à des pneumonies chez les PNH : *Bordetella bronchiseptica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*.

3.1.3.2 Affections respiratoires d'origine virale

Différents virus peuvent être à l'origine d'affections respiratoires chez les PNH. Les plus fréquemment décrits sont les adénovirus, les rhinovirus, les réovirus, ainsi que le virus de la rougeole, un morbillivirus.

3.1.3.3 Affections respiratoires d'origine parasitaire

Strongyloides cebus et *Strongyloides fulleborni* sont les principaux parasites associés à des affections respiratoires chez les PNH. Les infections par ces parasites sont le plus souvent asymptomatiques. Lors d'infestations massives, il est possible d'observer de la toux et de la dyspnée. Le traitement repose sur l'administration d'ivermectine ou de thiabendazole.

3.1.4 Affections de l'appareil reproducteur et de la reproduction (5, 46)

Chez les PNH utilisés en recherche biomédicale on dénombre deux principales affections liées à la fonction de reproduction :

- 1) l'endométriase chez les macaques rhésus et fascicularis ;
- 2) les dystocies.

3.1.4.1 L'endométriase chez les macaques rhésus et fascicularis

L'endométriase est la dominante pathologique de l'appareil reproducteur chez les macaques rhésus et fascicularis.

Les signes cliniques qui sont le plus fréquemment associés à l'endométriase sont les suivants :

- état d'abattement ;
- douleurs abdominales ;
- anorexie et perte de poids ;
- diminution voire arrêt du transit intestinal ;
- présence d'une masse dans l'abdomen ;
- présence d'un liquide brunâtre, relativement pathognomonique, dans la lumière des voies génitales.

La medroxyprogesterone est fréquemment utilisée dans le traitement de l'endométriase chez les macaques ; la réponse au traitement est généralement bonne.

Dans les cas les plus sévères (notamment lorsque des adhésions entre les différents organes abdominaux se développent, consécutivement à l'endométriase) une intervention chirurgicale est à envisager.

3.1.4.2 Les dystocies

Chez les PNH, les parturitions sont généralement nocturne, sans difficultés ni complications. Deux espèces de PNH font, cependant, exception à cette « règle » ; il s'agit des marmousets et des singes écureuils, espèces chez lesquelles les dystocies sont extrêmement fréquentes.

Les facteurs de prédisposition aux dystocies sont nombreux : anomalies de la ceinture pelvienne chez la mère, mauvaises présentations et/ou positions du fœtus lors de la parturition, taille du fœtus ou encore gestation gémellaire. Chez les marmousets, le principal facteur de prédisposition incriminé est la gestation multiple. Chez les singes écureuils, ce serait la taille importante de la tête du fœtus par rapport aux dimensions du bassin maternel qui serait, le plus souvent, à l'origine de dystocies.

Face à une femelle parturiente, le phénomène de dystocie doit être suspecté dans les différents cas de figure suivants :

- efforts de travail qui durent depuis plus de cinq heures ou, qui sont arrêtés depuis plus de deux heures ;
- identification d'une mauvaise présentation du fœtus ;
- état d'abattement de la femelle.

Si l'hypothèse de dystocie est confirmée, il est alors urgent d'aider la mise bas, soit de façon manuelle, soit de façon chirurgicale. En l'absence d'intervention manuelle et/ou chirurgicale, le pronostic vital est sombre tant pour la mère que pour le fœtus.

3.1.5 Affections cutanées

Après les affections cutanées d'origine traumatique, la plupart des affections cutanées sont d'origine infectieuse :

- parasitaire : puces, poux, gale, teigne
- bactérienne : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*
- virale : Herpesviroses et rougeole

3.1.6 Affections endocriniennes

La principale affection endocrinienne décrite chez les PNH est le diabète. Des cas de diabète ont été décrits chez des marmousets, des macaques, des babouins et des chimpanzés. Le tableau clinique associé au diabète est relativement constant : fatigabilité et polyuro-polydipsie. Le traitement repose sur une insulinothérapie et un traitement diététique.

3.1.7 Affections comportementales (20, 46, 52, 82, 113, 127, 135)

Dans les conditions de captivité, les troubles du comportement sont fréquents chez les PNH. Parmi les anomalies comportementales observées, les gestes stéréotypés et les agressions/auto agressions (tels que les dépilations ou les morsures) sont, sans conteste, les plus fréquentes. (82) D'autres manifestations de perturbations comportementales peuvent, toutefois, être observées (isolement des animaux au fond des cages, léthargie, prostration, etc...).

Il semblerait qu'en laboratoire, dans les mêmes conditions de maintenance (hébergement, alimentation etc...) et, dans un même contexte expérimental, les mâles présenteraient davantage de troubles du comportement que les femelles. (82)

De nombreux facteurs peuvent être à l'origine du développement de comportements anormaux ; les facteurs qui sont les plus souvent incriminés sont les conditions d'élevage et d'hébergement (46). L'« enrichissement » social de l'hébergement semble être un point extrêmement sensible. Ainsi, l'hébergement individuel est infiniment plus propice au développement de troubles comportementaux que l'hébergement en groupes ou par paires compatibles. L'hébergement individuel est d'autant plus dangereux qu'il concerne des animaux jeunes et qu'il est maintenu sur de longues périodes (82). Certaines espèces sont plus sensibles que d'autres à l'isolement ; il s'agit, notamment, des marmousets et tamarins dont le bien-être repose, en grande partie, sur les possibilités qu'ils ont d'entretenir des interactions familiales, du moins sociales (52).

La prévention de la majorité des troubles du comportement observables chez les PNH maintenus en captivité peut se faire par le simple enrichissement physique et social des cages hébergeant les animaux (nous ne détaillerons pas d'avantage ici les notions d'enrichissement physique et d'enrichissement social des cages dans la mesure où ces notions ont déjà été développées dans le paragraphe relatif à l'hébergement) (20).

Outre les troubles du comportement, diverses autres maladies ont été associées à l'isolement social. Ainsi, il semblerait que l'hébergement individuel augmenterait significativement le risque d'athérosclérose chez la femelle macaque fascicularis (135). Il a également été décrit un lien entre l'absence d'interactions sociales et la chute des défenses immunitaires chez le macaque rhesus (113). Enfin, on peut encore citer l'influence négative que l'isolement social peut jouer sur la courbe de croissance des jeunes PNH, en particulier des jeunes macaques (127).

Rappelons que chez les PNH, en conditions de laboratoire, les problèmes de santé les plus fréquemment rencontrés sont de trois types :

- 1) lésions traumatiques (morsures et diverses automutilations) ;
- 2) entérites bactériennes ;
- 3) pneumonies bactériennes.

3. 2 Les gestes vétérinaires les plus courants...

3.2.1 Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins doivent être limités (en volume et en fréquence), surtout lorsqu'il s'agit d'animaux dont le poids est inférieur à 3 kg. On estime que le volume sanguin maximal prélevable en une fois doit être inférieur à 15% du volume sanguin total de l'animal.

Chez les PNH, les prélèvements sanguins sont préférentiellement effectués au niveau de la veine fémorale. L'animal est couché sur le dos. La personne qui effectue le prélèvement localise la veine fémorale en repérant avec le doigt le pouls femoral (au niveau du triangle femoral). La veine fémorale est alors située en position mediale par rapport à l'artère fémorale.

Les prélèvements sanguins peuvent également être effectués au niveau de la veine céphalique et au niveau de la veine saphène.

Qualité et sécurité
environnementale
sont essentiels pour assurer la santé et le bien-être.

Fig.17-Schéma d'un prélèvement sanguin sur un PNH-(46)

Fig.18-Schéma d'un prélèvement sanguin au niveau de la veine fémorale sur un PNH-(46)

3.2.2 Les injections

3.2.2.1 Les intra-musculaires (IM)

L'IM est la voie d'administration parentérale la plus utilisée chez les PNH.

Les IM sont le plus souvent effectuées au niveau du muscle fémoral antérieur.

Les IM sont également faites au niveau du muscle triceps, en particulier chez les grandes espèces de PNH comme les chimpanzés.

Fig.19-Schéma des principaux sites d'injections en IM chez le PNH-(46)

3.2.2.2 Les intra-veineuse (IV)

Les IV sont effectuées, soit au niveau de la veine céphalique, soit au niveau de la veine saphène.

3.2.2.3 Les sous-cutanées (SC)

La voie sous-cutanée est une voie alternative à la voie veineuse.

Les SC sont généralement faites au niveau du dos.

3.2.2.4 Les intra-dermiques (ID)

La voie ID est essentiellement utilisée pour effectuer les tests de dépistage de la tuberculose.

La tuberculine est alors injectée, en ID, au niveau de la paupière supérieure.

4. La contention des PNH

La contention des PNH dépend, d'une part de l'espèce, d'autre part du poids de l'animal. On considère que les animaux de plus de 3 kg doivent être anesthésiés avant d'être manipulés.

Les animaux de moins de 3kg peuvent être manipulés sans être anesthésiés.

Les animaux non anesthésiés, notamment les macaques et les vervets de moins de 3 kg, peuvent être manipulés en les tenant par les bras, lesquels sont ramenés à l'arrière du corps de l'animal. Le manipulateur doit saisir les bras à leur extrémité proximale. L'animal doit être maintenu à une distance suffisante du corps du manipulateur de façon à ce qu'il ne puisse pas prendre appui, avec ses pattes arrières, sur le manipulateur et ainsi se dégager de la contention.

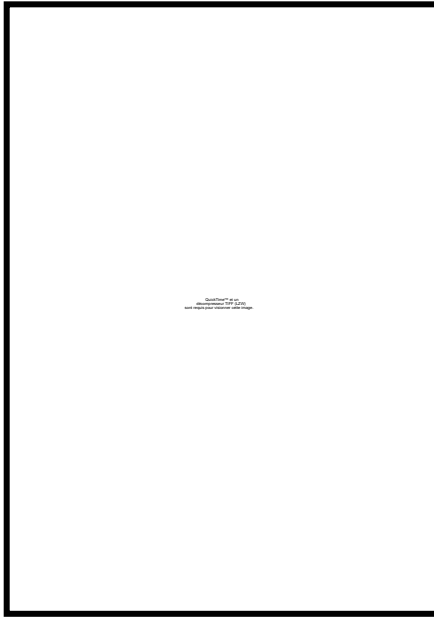


Fig.20-Photographie de contention d'un macaque cynomolgus vigile-Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Les petits PNH, notamment les marmousets et les tamarins, peuvent être manipulés en se munissant d'un gant de contention. Le manipulateur saisit l'animal au niveau du corps.

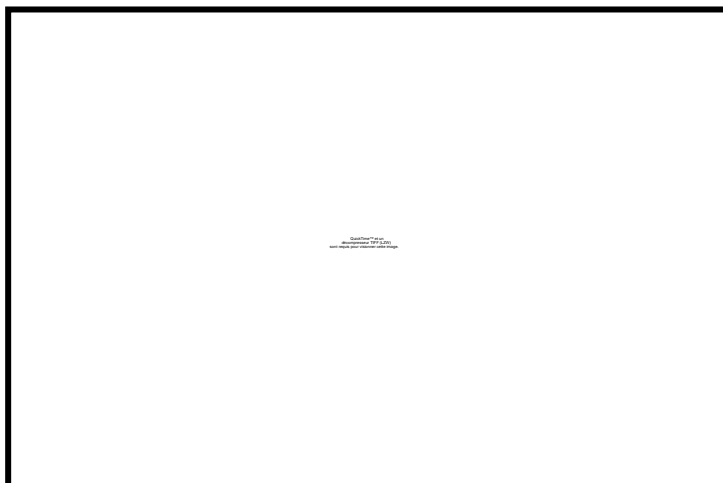


Fig.21-Photographie de contention d'un marmouset- Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

La contention des PNH peut être effectuée en s'aidant des éléments constitutifs des cages tels que les boîtes de repos pour les tamarins et les marmousets (facilitant la capture des animaux) ou le faux-fond pour les macaques, babouins et vervets.

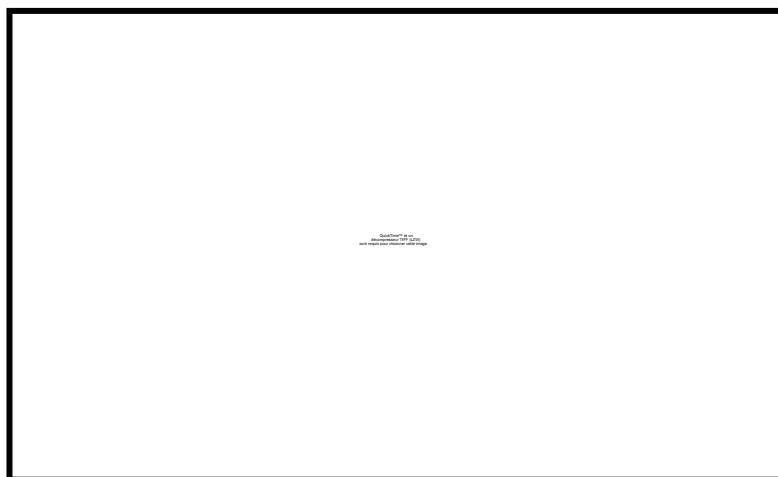


Fig.22-Photographie de contention d'un macaque rhésus. Le faux-fond de la cage est manipulé de façon à immobiliser l'animal contre les barreaux de la cage. Il est alors possible de saisir l'animal ou encore d'effectuer une injection. Dr Fanélie Wanert, Centre de Primatologie de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg.

- QUATRIÈME PARTIE -

Risques sanitaires liés à la manipulation des primates non humains en laboratoire

L'utilisation de PNH en recherche biomédicale soulève non seulement des problèmes d'éthique, des problèmes réglementaires ou encore des problèmes « techniques » (difficultés d'approvisionnement, difficultés de maintenance en laboratoire) mais également d'importants problèmes de santé publique. En effet, compte tenu de la proximité phylogénétique qui existe entre l'homme et les PNH, nous comprenons que de nombreux agents pathogènes puissent passer des PNH à l'homme. Il apparaît donc incontournable, avant d'utiliser des PNH en laboratoire, de se renseigner sur les différents agents pathogènes qui peuvent être transmis à partir de ces animaux ainsi que sur les moyens de prévenir ces transmissions. C'est pourquoi, dans cette partie, nous nous sommes attachés, dans un premier temps à rappeler les principales zoonoses qui peuvent être transmises à partir des espèces de PNH utilisées en laboratoire, puis, dans un deuxième temps, à suggérer des moyens de prévention et de lutte contre ces différentes zoonoses.

1. Rappel des principales zoonoses transmises par les PNH (5, 6, 9, 10, 30, 35, 45, 46, 101, 130)

Après avoir défini le terme « zoonose », nous rappellerons quelles sont les principales zoonoses susceptibles d'être transmises, à partir des PNH, dans les conditions de laboratoires.

1.1. Définition du terme « zoonose »

La définition du terme « zoonose » que nous proposons ici est celle qui a été adoptée par l'OMS: « Une zoonose est une infection ou infestation qui peut se transmettre, dans les conditions naturelles, des vertébrés à l'homme et/ou réciproquement. »

1.2. Les principales zoonoses transmises à partir des PNH

La nature des agents pathogènes susceptibles d'être transmis d'un PNH à l'homme dépend de plusieurs facteurs :

- l'espèce animale ;
- la région dont l'animal provient ;
- l'origine de l'animal, selon qu'il s'agit d'un animal capturé dans son environnement naturel ou d'un animal élevé en captivité.

Selon l'espèce considérée, le risque de transmission d'agents pathogènes à l'homme est très variable (tant en nombre qu'en pouvoir pathogène des agents). En l'occurrence, ce risque semble augmenter quand on avance dans la classification des PNH et ainsi, aller croissant selon l'ordre suivant ; 1) marmousets et tamarins, 2) autres singes du Nouveau Monde, 3) singes de l'Ancien Monde, 4) singes anthropoïdes (30).

Par ailleurs, le risque de transmission est plus élevé chez les animaux capturés par rapport aux animaux élevés en captivité (sous réserve qu'en captivité les animaux aient bénéficié d'un suivi sanitaire rigoureux).

Les tableaux qui suivent présentent les principaux agents pathogènes susceptibles d'être transmis à l'homme par les PNH, les symptômes majeurs associés aux infections par ces agents, chez l'homme et chez l'animal, les modalités de transmission de ces agents à l'homme et enfin les méthodes de diagnostic des infections chez l'animal. Par souci de clarté, nous avons séparé les affections bactériennes des affections virales et des affections parasitaires. Ainsi, le premier tableau rappelle les principaux agents bactériens qui peuvent passer des PNH à l'homme, le second tableau les principaux agents viraux et enfin, le troisième les principaux agents parasitaires.

AGENTS PATHOGENES/ MALADIES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
<p>- <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - <i>Mycobacterium bovis</i></p> <p>TUBERCULOSE</p>	<p>Essentiellement les espèces de l'Ancien Monde. Les espèces du Nouveau Monde (tamarin, marmouset et singe écureuil) sont beaucoup moins sensibles au genre <i>Mycobacterium</i></p>	<p>Le tableau clinique dépend des organes touchés ;</p> <p>- respiration difficile, toux et intolérance à l'effort (lors d'atteinte de l'appareil respiratoire)</p> <p>- perte de poids, diarrhée et hypertrophie des nœuds lymphatiques (quels que soient les organes touchés)</p>	<p>Toux chronique avec mucus et sang, faiblesse, fatigue, fièvre, frissons</p>	<p>Transmission par</p> <p>- aérosols contaminés (émanant d'animaux infectés ou tissus contaminés)</p> <p>- contacts excréments contaminés/lésions cutanées (dans le cas de tuberculose gastro-intestinale), possible avant l'apparition des symptômes</p>	<p>2 à 3 tests tuberculiniques à 2 à 4 semaines d'intervalle :</p> <p>- au niveau de la peau de l'abdomen pour les marmousets, tamarins et microcèbes</p> <p>- au niveau de la paupière pour les autres espèces</p>
<p>BACTERIES A TROPISME DIGESTIF</p> <p>- <i>Salmonella</i> (<i>typhimurium</i> et <i>enteritidis</i>) - <i>Shigella</i> (<i>flexneri</i>) - <i>Yersinia</i> (<i>pseudotuberculosis</i>) - <i>Campylobacter</i> (<i>jejuni</i> et <i>fetus</i>)</p>	<p>Toutes les espèces utilisées en recherche biomédicale</p>	<p>Manifestations cliniques très variables ; des formes asymptomatiques aux diarrhées profuses avec déshydratation intense (présence de mucus et de sang dans le cas de <i>Shigella</i> et taux de mortalité qui peut être élevé avec <i>Shigella</i> et <i>Yersinia</i>)</p>	<p>Fièvre, douleurs abdominales et diarrhées (dans le cas de la shigellose, la diarrhée est souvent très liquide avec présence de mucus et de sang)</p>	<p>La transmission se fait par voie oro-fécale :</p> <p>- contacts directs avec des PNH infectés</p> <p>- contacts avec des excréments contaminés</p> <p>- contacts avec des aliments/eau contaminés</p>	<p>Coproculture</p>

Tab.14: Principales bactéries transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et techniques de diagnostic

Remarque : Nous tenons à insister sur le fait que dans le tableau ci-dessus ne figurent que les zoonoses bactériennes considérées comme majeures et que de nombreuses autres bactéries sont transmissibles des PNH à l'homme. Nous nous contenterons de citer les suivantes ; *Pasteurella*, *Klebsiella*, *Bordetella* (bactéries dont le tropisme primaire est respiratoire) ou encore *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Pseudomonas* (bactéries dont le tropisme primaire est, le plus souvent, cutané)

AGENTS PATHOGENES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
HERPERSVIRUS B	Macaques rhesus et cynomolgus	-Le plus souvent innapparent - Parfois vésicules aux jonctions cutanéomuqueuses en période de réactivation virale	-Encéphalo-Myélite foudroyante avec taux de mortalité très élevé (incubation courte et évolution très rapide)	-Morsures, griffures - Piqûre par une aiguille contaminée - Contamination de plaies par contact avec des liquides biologiques ou tissus infectés - Peut-être par aérosols	- Diagnostic sérologique (3 méthodes sont utilisées : ELISA, RIA et Western Blot) - Diagnostic virologique possible mais rarement pratiqué
VIRUS DE LA RAGE	- La rage a été décrite chez les espèces suivantes: tamarin, singe écureuil, chimpanzé, macaques rhesus et cynomolgus - Toutes les espèces de PNH utilisées en laboratoire sont susceptibles de contracter et de transmettre la rage	- Les deux formes de rage ont été documentées (furieuse et paralytique) - Parmi les symptômes les plus fréquemment rencontrés : irritabilité, automutilations, paralysie du pharynx et des muscles pelviens	Symptômes à peu près identiques à ceux observés chez les PNH	- Morsures (des cas de transmission à l'homme ont été documentés)	- Necropsique

AGENTS PATHOGENES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
VIRUS DE L'HEPATITE B	Chimpanzé	Asymptomatique	Hépatites	Contacts avec du sang contaminé	Diagnostic sérologique (Test ELISA, neutralisation à l'Ag T)
VIRUS DE L'HEAPTITE A	Toutes les espèces utilisées en laboratoire	-Le plus souvent asymptomatique - Très rarement développement d'une hépatite	Hépatites	Contacts avec des excréments contaminés	Diagnostic sérologique (Test ELISA)
VIRUS DE LA FIEVRE JAUNE	Toutes les espèces utilisées en laboratoire (risque d'infection lié à la région dont provient l'animal)	- Chez les PNH de l'Ancien Monde ; le plus souvent asymptomatique - Chez les PNH du Nouveau Monde ; syndrome fébrile, vomissements, pigmentation jaune de la peau et des muqueuses, coloration jaune verdâtre des urines et albuminurie	Syndrome fébrile, vomissements, pigmentation jaune de la peau et des muqueuses, coloration jaune verdâtre des urines et albuminurie	Transmission indirecte par les moustiques	Diagnostic sérologique (Test ELISA, neutralisation à l'Ag T)
VIRUS D'EBOLA	Essentiellement les macaques, également les chimpanzés	Clinique variable ; asymptomatique à diarrhée hémorragique sévère	Fièvre hémorragique très souvent létale	Transmission par ; - aérosols infectés - contacts avec des excréments contaminés	-Diagnostic sérologique (ELISA) - Diagnostic virologique (PCR)

AGENTS PATHOGENES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
VIRUS DE MARBURG	Vervets	<ul style="list-style-type: none"> - Le plus souvent asymptomatique chez les vervets - Exanthème et diarrhées hémorragiques reportés chez le macaque 	<ul style="list-style-type: none"> Fièvre hémorragique très souvent létale 	<ul style="list-style-type: none"> - Matières virulentes : sang, urine, salive, sécrétions respiratoires, sécrétions génitales - Transmission : aérosols infectés, contacts avec des tissus ou liquides biologiques infectés, piqûres accidentelles, morsures 	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnostic sérologique (ELISA) - Diagnostic virologique (PCR)

Tab.15: Bilan des principaux virus transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et méthodes de diagnostic

Remarque : Les rétrovirus simiens, SIV et STLV, n'ont pas été intégrés au tableau précédent car leur caractère zoonotique reste très controversé. Toutefois, compte tenu de la proximité qui existe entre les rétrovirus simiens et les rétrovirus humains, il convient de les considérer comme des agents zoonotiques potentiels (il y aurait d'ailleurs eu des cas de séroconversion SIV chez l'homme, sans déclaration de syndrome d'immunodéficience).

AGENTS PATHOGENES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
<u>PARASITES DIGESTIFS</u> NEMATODES (1) - <i>Oesophagostomum spp.</i> - <i>Strongyloides spp.</i>	<i>Oesophagostomum spp.</i> : Essentiellement les espèces de l'Ancien Monde <i>Strongyloides spp.</i> : Espèces de l'Ancien et du Nouveau Monde	Généralement asymptomatique sauf en cas d'infestation massive où on peut alors observer des diarrhées et pertes de poids	Troubles gastro-intestinaux	- Contamination oro-fécale - Possibilité de contamination transcutanée par pénétration de larves	Mise en évidence de parasites dans les matières fécales
<u>PARASITES DIGESTIFS</u> NEMATODES (2) <i>Trichuris</i>	Toutes les espèces de primates utilisées en laboratoire	- Généralement asymptomatique - Possibilités de diarrhées lors d'infestation massive	Diarrhées	Transmission oro-fécale	- Mise en évidence de parasites dans les matières fécales
<u>PARASITES DIGESTIFS</u> FLAGELLES <i>Giardia spp.</i>	Les espèces de l'Ancien Monde	Parfois diarrhées avec présence de mucus chez les macaques	Troubles gastro-intestinaux chez les enfants	Transmission oro-fécale	- Mise en évidence de parasites dans les matières fécales
<u>PARASITES DIGESTIFS</u> PROTOZOAIRES - <i>Cryptosporidium spp.</i> - <i>Entamoeba histolytica</i>	Toutes les espèces de primates utilisées en laboratoire	Le plus souvent asymptomatique, parfois diarrhées sévères et déshydratation	Généralement non pathogènes, parfois troubles digestifs	Transmission oro-fécale	- Mise en évidence de parasites dans les matières fécales - Diagnostic histologique (paroi du tube digestif)
<u>COCCIDIÉS</u> <i>Toxoplasma gondii</i>	Toutes les espèces de primates utilisées en laboratoire	Généralement asymptomatique	Fièvre, apathie (rare), avortements et malformations congénitales	Transmission oro-fécale	- Diagnostic sérologique (ELISA, IFA) - Diagnostic parasitologique (PCR)

AGENTS PATHOGENES	ESPECES DE PNH SUSCEPTIBLES DE TRANSMETTRE LES AGENTS PATHOGENES	SYMPTOMES CHEZ L'ANIMAL	SYMPTOMES CHEZ L'HOMME	MODALITES DE TRANSMISSION A L'HOMME	METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'ANIMAL
<i>Plasmodium spp.</i>	Macaques, saïmiris et ateles	Le plus souvent asymptomatique, parfois anémie et fièvre	Syndrome fébrile, anémie, mortalité élevée en l'absence de traitement	Transmission indirecte par les moustiques	Diagnostic hématologique (Giemsa)
<u>ECTOPARASITES</u> Tiques Agents de la galle Puces, poux	Toutes les espèces de l'Ancien et du Nouveau Monde	Prurit, lésions cutanées diverses, alopecies	Dermatoses diverses	Transmission par contacts	Mise en évidence des parasites sur les animaux

Tab.16: Parasites majeurs transmissibles des PNH à l'homme, maladies associées et méthodes de diagnostic

Au vu des tableaux précédents, nous voyons que le nombre d'agents pathogènes transmissibles des PNH à l'homme est considérable. Si les zoonoses associées à ces agents pathogènes sont souvent de gravité modérée, elles peuvent, dans certains cas, être extrêmement sévères (telle que l'infection par l'herpèsvirus B). Il apparaît donc comme une priorité, dans le cadre de la manipulation des PNH à des fins expérimentales, de gérer les risques sanitaires que cela implique.

Le paragraphe qui suit est donc consacré à la description des différentes mesures applicables en laboratoire pour gérer les risques sanitaires liés à la manipulation des PNH. Ce paragraphe s'attache non seulement à la description des mesures préventives mais également à celle des mesures « offensives » à mettre en œuvre lors d'accidents d'exposition.

2. Gestion des risques liés à la manipulation des PNH en laboratoire

Afin de gérer, au mieux, les risques sanitaires liés à la manipulation des PNH en laboratoire, il convient :

- 1) de connaître et de maîtriser (aussi bien que possible) le statut sanitaire des animaux ;
- 2) d'essayer de travailler avec des PNH indemnes des agents zoonotiques majeurs ;
- 3) de respecter les règles d'hygiène fondamentales (tant pour les locaux que pour le personnel) ;

- 4) de former le personnel à la maintenance en laboratoire des PNH ;
- 5) d'assurer le suivi médical du personnel.

2.1. Caractérisation et contrôle du statut sanitaire des PNH

2.1.1. Le statut sanitaire dépend de l'origine des animaux

A l'arrivée au laboratoire, le statut sanitaire des PNH dépend de leur pays de provenance et de leur origine (nés en captivité ou capturés dans leur environnement naturel).

Les animaux nés en captivité, sous réserve qu'ils aient été régulièrement soumis à des contrôles sanitaires, ont un statut sanitaire « connu ». Par contre, les animaux capturés dans la nature, s'ils n'ont pas encore été soumis à un contrôle sanitaire « complet » doivent être considérés comme étant de statut sanitaire inconnu. Dans tous les cas, les animaux capturés dans la nature doivent être considérés comme des animaux à risque, potentiellement porteurs d'agents pathogènes. Les animaux capturés dans la nature ne doivent pas être mis en contact avec d'autres animaux tant que leur statut sanitaire n'est pas établi. Il est toujours indispensable, non seulement pour des raisons sanitaires mais également pour des raisons de protection des espèces, de privilégier l'achat d'animaux élevés en captivité à celui d'animaux capturés dans la nature.

Le statut sanitaire des PNH varie selon le pays de provenance. Il est donc indispensable, lors d'importation de PNH, de se renseigner sur les agents pathogènes qui sévissent de façon endémique dans le pays de provenance. Ces agents pathogènes doivent être recherchés au cours de la période de quarantaine.

2.1.2 Quarantaine à l'entrée en laboratoire

Lors de l'importation de PNH, il est indispensable de soumettre les animaux à une période de quarantaine au cours de laquelle l'ensemble des agents pathogènes dont les animaux sont susceptibles d'être porteurs seront recherchés.

Les conditions de quarantaine ne sont pas réglementées. En particulier, la durée de la période de quarantaine n'est pas imposée par la réglementation. Cette durée doit donc être fixée par le responsable de l'établissement, en fonction des durées d'incubation des agents pathogènes potentiels. Il semble que six semaines de quarantaine suffisent à identifier les principaux agents pathogènes dont les PNH sont susceptibles d'être porteurs.

Quels que soient l'espèce de PNH et le pays de provenance, les agents pathogènes associés à la tuberculose doivent être recherchés au cours de la quarantaine. Le nombre de tests

tuberculiques n'est pas imposé par la réglementation. 3 tests tuberculiques, espacés de 2 semaines, au cours des 6 semaines de quarantaine suffisent à détecter la présence d'agents du genre *Mycobacterium*.

Quels que soient l'espèce de PNH et le pays de provenance, les animaux doivent être vermifugés à plusieurs reprises (au moins 3 fois) au cours de la quarantaine. La recherche d'agents infectieux doit également être effectuée, dans les selles, par coproscopie.

2.1.3 Contrôles sanitaires réguliers lors de la maintenance en laboratoires

Bien que le statut sanitaire des PNH soit établi lors de leur entrée en laboratoire, ce statut doit impérativement être régulièrement contrôlé lors de la maintenance des PNH.

Les conditions relatives à ces contrôles sanitaires ne sont pas réglementées. On recommande de pratiquer, dans les conditions de maintenance des PNH en laboratoire, au moins 1 contrôle sanitaire par an. Au cours de ce contrôle sanitaire, les animaux doivent être, au minimum, vermifugés et soumis à un test de dépistage de la tuberculose.

2.1.4 Création de colonies « indemnes » de certains agents pathogènes (64, 101)

Toujours en vue de limiter le risque sanitaire lié à l'utilisation de PNH en recherche biomédicale, de nombreux établissements de recherche (essentiellement localisés aux Etats-Unis) ont essayé, depuis le début des années 80, de créer des colonies Specific-Pathogen-Free (SPF). Ces dernières se définissent comme étant des colonies indemnes des quatre virus simiens suivants ; le HBV (Herpèsvirus B), le SIV (Virus Simien d'Immunodéficiência), le STLV (Virus Simien T Lymphotrope) et le SRV (Retrovirus Simien).

Dans le cadre de l'utilisation de PNH en recherche biomédicale, il est vivement conseillé, sauf cas particuliers (tels que l'utilisation de macaques SIV+ comme modèles pour l'étude du VIH ou encore l'utilisation de macaques STLV+ comme modèles pour l'étude du HTLV), de travailler avec des animaux indemnes des quatre virus évoqués ci-dessus. Pour ce faire, un établissement de recherche travaillant sur PNH peut, soit veiller à se procurer des animaux garantis indemnes pour les virus HBV, SIV, STLV et SRV (Cf paragraphe 2.1.1 de cette partie), soit songer à mettre en place des protocoles d'éradication pour ces différents virus (en s'inspirant éventuellement des protocoles qui ont été appliqués dans certains établissements de recherche américains).

Remarque: initialement, c'est dans le cadre de la recherche sur le SIDA que les premières colonies SPF ont été créées. On craignait alors que les différents virus simiens puissent interférer avec les résultats expérimentaux.

2.1.5 Hébergement en fonction du statut sanitaire

2.1.5.1 Répartition des espèces au sein de l'établissement de recherche

Au sein d'une même structure de recherche, il est impératif d'héberger dans des pièces séparées les primates du Nouveau Monde, les primates africains de l'Ancien Monde et les primates asiatiques de l'Ancien Monde. Cette « règle » se justifie par l'existence de nombreuses affections croisées entre les différentes espèces de PNH. Or, certains agents pathogènes peuvent être à l'origine de maladies bénignes chez leurs hôtes naturels et, au contraire, être associés à des maladies gravissimes lorsqu'ils infectent des hôtes paraténiques. Ainsi, le virus de l'herpès B est à l'origine d'une infection sub-clinique voire inapparente chez ses hôtes naturels, les macaques asiatiques, alors qu'il est à l'origine d'encéphalomyélites foudroyantes chez les PNH d'Afrique ou d'Amérique du Sud. Il en est de même pour les virus de Marburg, d'Ebola ou pour le SIV qui, chez leurs hôtes naturels, les PNH d'Afrique sont, le plus souvent, responsables d'affections inapparentes et qui, lorsqu'ils infectent un hôte accidentel (en l'occurrence les PNH asiatiques) induisent l'apparition de signes cliniques parfois très graves.

Bien qu'il s'agisse d'espèces originaires du même continent, les singes écureuils et les callitrichidés, tamarins et marmousets, doivent être hébergés dans des locaux différents. En effet les singes écureuils sont souvent infectés de façon latente par l'*Herpesvirus tamarinus* qui, lorsqu'il est transmis aux marmousets ou aux tamarins est à l'origine de très graves épizooties (avec, notamment un taux de mortalité très élevé).

2.1.5.2 Conception des cages et modalités d'hébergement (49, 92)

2.1.5.2.1 Conception des cages

Nous ne reparlerons pas de la conception et de la structure des cages destinées à héberger les PNH en laboratoire, ceci ayant déjà été abordé dans la troisième partie.

Nous tenons simplement à rappeler que les cages doivent être conçues de façon à permettre un nettoyage et une désinfection faciles.

2.1.5.2.2 Modalités d'hébergement

Les animaux appartenant à une même espèce peuvent être hébergés dans la même pièce, voire dans la même cage, sous réserve d'être de statuts sanitaires « identiques » et d'avoir les mêmes origines (même pays de provenance, même élevage etc...). Par exemple, il est fortement déconseillé d'héberger ensemble, à l'intérieur d'une même cage, voire d'une même pièce, des macaques positifs et des macaques négatifs pour l'herpèsvirus B.

Les animaux dont le statut sanitaire n'est pas encore déterminé doivent être isolés des animaux dont le statut sanitaire est déjà caractérisé.

2.2. Conception et entretien des locaux

2.2.1 Conception des locaux

Les locaux doivent être conçus dans des matériaux facilement nettoyables et désinfectables.

Les anfractuosités et les angles aigus doivent être évités.

2.2.2 Entretien et hygiène des locaux

Les locaux d'hébergement ou de transit des PNH doivent être nettoyés quotidiennement et désinfectés (au moyen de désinfectants usuels) au moins une fois par semaine.

2.2.3 Lutte contre les vecteurs

La lutte contre les vecteurs (essentiellement en vue d'éviter la transmission de certains agents pathogènes) doit être pratiquée non seulement dans les locaux d'hébergement et de transit des PNH, mais également à proximité de ces locaux.

2.3. Formation du personnel (46, 49, 92)

2.3.1 Formation et qualification du personnel

Toute personne amenée à être en contact avec des PNH (animaliers, techniciens, vétérinaires, chercheurs etc.) devrait, au préalable, avoir reçu une formation en primatologie (cette dernière pouvant, éventuellement, être assurée par l'établissement lui-même). Cette formation en primatologie doit permettre d'initier le personnel :

- aux mesures d'hygiène à appliquer dans les locaux hébergeant des PNH ;
- aux zoonoses transmises par les PNH ;
- aux moyens de gérer les risques zoonotiques ;
- à la manipulation des PNH ;
- aux gestes techniques courants (prélèvements divers etc...).

2.3.2 Hygiène du personnel

Il doit être interdit de boire, de manger ou de fumer dans les locaux d'hébergement ou d'utilisation des PNH.

Le personnel doit porter, dans toutes les zones en contact avec des PNH, des vêtements spécifiques, si possible fournis et entretenus par l'établissement. Par ailleurs, en raison du nombre d'agents pathogènes qui peuvent être transmis des PNH à l'homme et surtout au vu de la grande variété des modalités de transmission de ces agents pathogènes, des vêtements et accessoires supplémentaires doivent être portés par le personnel dès lors que ce dernier pénètre dans les animaleries et/ou manipule les animaux. Les vêtements et accessoires supplémentaires doivent être, si possible, à usage unique. La liste des vêtements et accessoires supplémentaires qui doivent être mis à la disposition des personnes en contact avec des PNH est présentée ci-dessous :

- blouses et combinaisons ;
- masques ;
- charlottes ;
- lunettes de protection ;
- gants ;
- protège-chaussures.

Le personnel doit se laver les mains le plus fréquemment possible.

2.4. Suivi médical du personnel à risque (46, 49, 92)

2.4.1 Visite médicale d'embauche

Le personnel qui est en contact avec des PNH est exposé à un risque zoonotique majeur. Il est, par conséquent, indispensable que ce personnel dispose d'une bonne protection

immunitaire. Tout déficit immunitaire doit donc être décelé au cours de la visite médicale d'embauche et peut justifier, le cas échéant, un refus d'embauche.

Un intérêt tout particulier doit être accordé aux vaccinations. Toute personne amenée à être en contact et à travailler avec des PNH doit impérativement être vaccinée contre :

- la tuberculose (vaccin « BCG ») ;
- le tétanos (vaccin DTP) ;
- le virus de la rage ;
- le virus de l'Hépatite B ;
- le virus de l'Hépatite A ;
- le virus de la rougeole (éventuellement).

Selon les programmes de recherche d'autres vaccinations peuvent être nécessaires. Ainsi, il est vivement recommandé de vacciner le personnel contre un agent infectieux donné si, le projet de recherche porte sur cet agent infectieux et si ce dernier n'est pas visé par le programme de vaccinations présenté ci-dessus (sous réserve, bien évidemment, qu'il existe un vaccin efficace contre cet agent infectieux).

Enfin, durant cette première visite, un certain nombre d'examens complémentaires doivent être effectués : examen bactériologique et parasitologique des selles, radio du thorax, bilan sanguin.

2.4.2 Visites médicales annuelles

Toute personne travaillant avec des PNH doit faire l'objet d'un suivi médical régulier, de périodicité minimale annuelle.

La visite médicale annuelle doit comprendre :

- l'évaluation du niveau d'immunisation contre la tuberculose ;
- le contrôle des vaccinations évoquées dans le paragraphe précédent ;
- les mêmes examens complémentaires que ceux effectués lors de la première visite médicale.

Les résultats des examens sont comparés à ceux obtenus lors de la première visite.

2.4.3 Conduite à tenir en cas d'accident d'exposition

Doivent être considérés comme des « accidents d'exposition » :

- les morsures et griffades par les PNH ;
- les piqûres accidentelles avec des aiguilles souillées ;
- les égratignures/blessures impliquant des matériaux pouvant être souillés par des PNH (tels que les égratignures sur les cages hébergeant des PNH) ;
- tout contact entre un liquide biologique/un tissu provenant d'un PNH et la peau ou les muqueuses.

La conduite à tenir en cas d'accident d'exposition, ainsi que les coordonnées des centres médicaux d'urgence, doivent être affichés dans toutes les pièces à risque, c'est-à-dire dans toutes les pièces où le personnel peut être amené à être en contact avec des PNH ou avec des liquides biologiques ou tissus provenant de PNH.

Le personnel doit avoir accès à des « kits » de soins d'urgence, ainsi qu'à leurs modes d'emploi.

De façon très simplifiée, la conduite à suivre lors d'accident d'exposition est la suivante :

- 1) rincer abondamment la plaie (ou la région de la peau/des muqueuses ayant été exposée) à grande eau pendant 15 minutes ;
- 2) désinfecter ;
- 3) avertir la personne responsable de l'établissement ;
- 4) déclarer l'accident du travail ;
- 5) se faire suivre médicalement.

Remarque : même en l'absence d'accident d'exposition avéré, l'identification de tout symptôme pouvant faire songer à une zoonose doit faire l'objet d'une déclaration puis d'un suivi médical.

Approvisionnement en primates non humains pour la recherche biomédicale en France

1. Résultats des enquêtes menées par le ministère de la recherche et des nouvelles technologies sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales en France (87)

Le ministère de la recherche et des nouvelles technologies a mené, en France, auprès des laboratoires publics et privés, des enquêtes sur l'utilisation d'animaux vertébrés à des fins expérimentales. Ces enquêtes avaient pour but de dresser un bilan annuel du nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales en France, espèce par espèce. Ces enquêtes s'attachaient également aux domaines d'utilisation des différentes espèces animales. Elles ont été répétées à plusieurs reprises : en 1990, 1993, 1997, 1999 et 2001. Les résultats de ces enquêtes ont été publiés et présentés sous forme de tableaux.

Face aux difficultés rencontrées pour obtenir des informations sur l'utilisation (quantitative et qualitative) de PNH par les laboratoires, nous nous sommes appuyé sur ces enquêtes officielles afin de dresser un bilan de l'utilisation annuelle de PNH en France.

1.1. Besoins annuels en primates non humains pour l'approvisionnement des laboratoires de recherche biomédicale en France (87)

Nous nous sommes fondés sur le nombre de primates « utilisés » en 2001 en France pour effectuer une quantification des besoins des laboratoires en PNH.

Il est évident qu'il y a une certaine variabilité, d'une année à l'autre, du nombre de primates « utilisés » par les laboratoires.

Par ailleurs, en fonction de la rigueur avec laquelle les laboratoires ont bien voulu répondre au questionnaire de l'enquête, le chiffre correspondant au « nombre de primates utilisés » peut varier considérablement. Ce chiffre varie également selon la manière dont le terme « utilisé » a été compris par ceux qui ont répondu au questionnaire. En effet, il peut s'agir, soit de l'ensemble des primates que les laboratoires se sont procurés durant l'année 2001, soit de l'ensemble des primates qui ont été sacrifiés dans les laboratoires durant cette année-là. Il est évident que selon le cas, le chiffre diffère.

Enfin, lors de la lecture de ces résultats, il faut avoir à l'esprit que tous les laboratoires utilisant des primates n'ont pas répondu au questionnaire.

Pour les différentes raisons qui ont été énumérées ci-dessus, nous sommes obligés de considérer le chiffre « nombre de primates utilisés » comme relativement imprécis. De ce fait, dans ce paragraphe, nous présenterons une estimation des besoins annuels en primates pour les laboratoires de recherche biomédicale en France.

ESPECES	NOMBRE DE PRIMATES UTILISES	POURCENTAGE PAR RAPPORT AU NOMBRE TOTAL D'ANIMAUX UTILISES A DES FINS EXPERIMENTALES
Prosimiens	589	0,03%
Cébidés	179	0,01%
Cercopithécidés	3072	0,14%
Singes anthropoïdes	0	0,00%

Tab.17 : Nombre de primates utilisés à des fins expérimentales, en 2001, en France.

Il ressort de ce tableau que le nombre de primates utilisés, en 2001, à des fins expérimentales représente un part infime du nombre total d'animaux utilisés pour la recherche, durant la même période.

On constate également l'importance toute particulière d'une famille de PNH, les Cercopithecoidea. Les besoins en cercopithèques représentaient 80% des besoins en PNH des laboratoires en 2001 en France.

1.2. Provenance des PNH utilisés en laboratoire en France (87)

L'enquête menée par le ministère de la recherche en 2001 portait sur le nombre d'animaux utilisés à des fins expérimentales et sur la provenance des primates utilisés à des fins expérimentales en France.

ESPECES	Nombre d'animaux	Animaux provenant de Centres d'élevage/ fournisseurs agréés français	Animaux provenant d'autres sources de l'Union Européenne	Autres provenances
Prosimiens	589	589	0	0
Cébidés	179	76	19	84
Cercopithécidés	3072	301	0	2771
Singes anthropoïdes	0	0	0	0

Tab.18 : Provenance des primates utilisés en France à des fins expérimentales, en 2001, en fonction des espèces

On constate que la majorité des primates qui ont été utilisés à des fins expérimentales, en 2001 en France, provenaient d'établissements situés dans des pays extérieurs à l'Union Européenne. Le pourcentage de primates provenant d'un pays extérieur à l'Union Européenne s'élevait, en 2001, à 74,35%.

Ce pourcentage très élevé soulève un problème majeur, à savoir la nécessité de développer en France, du moins au sein de l'Union Européenne, l'élevage des PNH utilisés à des fins expérimentales. Ce besoin est renforcé par les difficultés de plus en plus grandes (tant administratives que sanitaires) à importer des primates de pays extérieurs à l'Union Européenne.

L'idéal serait d'assurer, au sein de l'Union Européenne, un élevage de PNH suffisamment conséquent pour couvrir, entre autres, les besoins de la recherche biomédicale.

1.3. Evolution de l'utilisation des PNH en expérimentation animale depuis 1990 (87)

Le pourcentage des PNH utilisés par rapport à l'ensemble des animaux vertébrés utilisés en recherche biomédicale, a été à peu près constant entre 1990 et 1999. Ce pourcentage était faible : 0,1 %. En 2001, le nombre de PNH utilisés a augmenté, doublant le pourcentage des PNH utilisés par rapport à 1999. Le tableau n°19 présente l'évolution de l'utilisation des PNH en recherche biomédicale depuis 1990.

PNH utilisés en recherche biomédicale	1990		1993		1997		1999		2001		Evolution 2001/1990
	Effectif	% total	Effectif	% total	Effectif	% total	Effectif	% total	Effectif	% total	
	3132	0,1	2685	0,1	2622	0,1	2332	0,1	3840	0,1	23%

Tab.19 : Evolution de l'utilisation des PNH à des fins expérimentales, en France, entre 1999 et 2001

Nous remarquons que le nombre de PNH utilisés a diminué entre 1990 et 1999, ce que ne reflète pas le pourcentage du nombre de PNH utilisés par rapport au nombre total d'animaux utilisés. En effet, entre 1990 et 1999, le nombre total d'animaux utilisés à des fins expérimentales a diminué.

2. Les principales ressources de primates non humains dans le monde. Inventaire des pays éleveurs/fournisseurs de PNH

Dans ce paragraphe nous veillerons à respecter l'anonymat des Centres d'élevage et de transit des PNH.

Nous nommerons les principaux pays abritant des centres d'élevage de PNH puis nous citerons, approximativement, le nombre de centres d'élevage de PNH dans chacun de ces pays. Nous dresserons également, pour chaque pays, un inventaire des espèces de PNH qui y font l'objet d'élevage.

Nous laisserons au lecteur intéressé la liberté de se renseigner lui-même sur les coordonnées précises des centres d'élevage de PNH.

Par souci de clarté, nous dresserons cet inventaire espèce par espèce, l'ordre de présentation des espèces respectant l'ordre d'importance d'utilisation de ces espèces en recherche biomédicale.

Nous précisons si les élevages sont exportateurs ou simplement fournisseurs locaux. Nous décrivons également, dans la mesure des informations qui ont pu être recueillies, les caractéristiques sanitaires des élevages.

L'ensemble des informations sera présenté sous forme de tableaux.

2.1. Principales ressources en macaques cynomolgus

Les principaux pays éleveurs/fournisseurs de macaques cynomolgus sont ; **la Chine, le Vietnam, l'Indonésie, les Philippines, l'Israël et l'Ile Maurice.**

PAYS	CHINE	ILE MAURICE	VIETNAM	PHILIPPINES	INDONESIE	ISRAEL
Nombre d'élevages	20(?)	2	1	1	?	1
Nombre d'animaux par an						
Exportation vers la France métropolitaine	OUI	OUI	OUI	OUI	?	NON
Statut sanitaire des élevages par rapport à l'herpès B	?	HBV-	?	?	?	HBV-
Caractéristiques des animaux	Singes d'élevage	Singes d'élevage	Singes d'élevage	Singes d'élevage	Singes de capture	Singes d'élevage

Tab.20 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de macaques cynomolgus

2.2 Principales ressources en macaques rhésus

Les principaux pays éleveurs/fournisseurs de **macaques rhésus** sont ; **les États-Unis, la Chine et l'Inde.**

PAYS	ETATS-UNIS	CHINE	INDE
Nombre d'élevages	12	20(?)	?
Nombre d'animaux par an			
Exportation vers la France métropolitaine	OUI	OUI	NON
Statut sanitaire des élevages par rapport à l'herpès B	?	?	?
Caractéristiques des animaux	Singes d'élevage	Singes d'élevage	Singes de capture

Tab.21 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de macaques rhésus

2.3. Principales ressources en babouins

Les principaux pays éleveurs/fournisseurs de **babouins** sont ; **la France, le Niger, le Sénégal, la Tanzanie et le Kenya.**

PAYS	FRANCE	NIGER	SENEGAL	TANZANIE	KENYA
Nombre d'élevages	1 (CNRS)	1	1	?	?
Nombre d'animaux par an					
Exportation vers la France métropolitaine	OUI	NON	NON	NON	NON
Caractéristiques des animaux	Singes d'élevage	Singes de capture	Singes de capture	Singes de capture	Singes de capture

Tab.22 : Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de babouins

2.4 Principales ressources en singes verts

Les principaux pays éleveurs/fournisseurs de **singes verts** sont ; **les Caraïbes (Ile de la Barbade et St Kitt's) et l'Afrique du Sud.**

PAYS	ILE DE LA BARBADE	ST KITT'S	AFRIQUE DU SUD
Nombre d'élevages	1	1	?
Nombre d'animaux par an			
Exportation vers la France métropolitaine	OUI	OUI	NON
Statut sanitaire par rapport à Ebola, au SIV et au STLV	SIV- STLV- EBOLA-	SIV- STLV- EBOLA-	?
Caractéristiques des animaux	Singes d'élevage	Singes d'élevage	Singes de capture

Tab.23: Caractéristiques, en fonction des pays, des différents élevages/fournisseurs de singes verts

2.5 Principales ressources en saïmiris

Le seul pays éleveur/fournisseur de **saïmiris** est **la France (la Guyane).**

Remarque : dans ce paragraphe, nous n'avons parlé ni des microcèbes, ni des marmousets. En effet, dans la mesure où ce sont des espèces relativement faciles à élever, les laboratoires qui en ont l'utilité effectuent, dans la majorité des cas, leur propre élevage.

CONCLUSION

Les PNH sont, en recherche biomédicale, des modèles animaux très précieux.

A travers la première partie de notre travail, nous avons montré que les ressemblances génétiques, anatomiques et physiologiques qui existent entre les PNH et l'homme sont tout à fait uniques et font des PNH des modèles animaux incontournables dans de nombreux domaines de la recherche biomédicale.

Dans nos deuxième, troisième, quatrième et dernière parties, nous nous sommes intéressés aux aspects plus « techniques » de l'utilisation de PNH en recherche biomédicale : réglementation, maintenance des PNH en laboratoire, dangers liés à la manipulation des PNH et conditions d'approvisionnement des laboratoires en PNH. Nous avons ainsi tenté de dresser un bilan des connaissances que nous avons jugées nécessaires dans le cadre de l'utilisation de PNH en laboratoire.

Au terme de ce travail, il nous apparaît essentiel d'attirer l'attention sur un certain nombre de points concernant les contraintes techniques, sanitaires, réglementaires et éthiques liés à l'utilisation des PNH en laboratoire.

Les conditions d'hébergement des PNH sont complexes. En particulier, ces animaux requièrent un espace plus important que les autres espèces animales de laboratoire.

La contention des PNH est difficile, impliquant souvent l'anesthésie des animaux.

Les PNH sont les espèces animales utilisées en laboratoire avec lesquelles le risque zoonotique est le plus élevé. Par ailleurs, beaucoup de fournisseurs de PNH à l'étranger ne sont pas indemnes des principaux agents pathogènes des PNH.

La réglementation relative à l'utilisation des PNH à des fins scientifiques est devenue de plus en plus stricte ces dernières années avec, pour conséquence, de rendre l'importation des PNH en France de plus en plus difficile.

Enfin, l'utilisation d'animaux en recherche biomédicale connaît actuellement un certain déclin. Cependant, il n'est pas envisageable de substituer intégralement à l'expérimentation animale des méthodes alternatives *in vitro*.

Face à l'impossibilité de supprimer l'utilisation des PNH en recherche, il convient donc de maîtriser au mieux les conditions de maintenance des PNH en laboratoire et les risques sanitaires liés à la manipulation de ces animaux.

Il conviendrait de développer l'élevage de PNH en France ou, du moins, au sein de l'Union Européenne. Ceci permettrait, entre autres, d'améliorer et de mieux contrôler le statut sanitaire des animaux.

Pour terminer, nous tenons à insister très vivement sur le fait que les PNH ne doivent être utilisés en recherche biomédicale qu'en dernier recours, lorsque aucun autre modèle « *in vivo* » ou « *in vitro* » n'est disponible.

ANNEXE 1



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA FORÊT

DÉCLARATION D'ÉTABLISSEMENT ÉLEVEUR OU FOURNISSEUR D'ANIMAUX DESTINÉS À L'EXPÉRIMENTATION

Décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 relatif aux expériences pratiquées sur les animaux

Déclaration à adresser aux services vétérinaires du département où se trouve l'établissement

Dans le cas où l'établissement héberge plusieurs espèces animales, il conviendra de remplir autant de formulaires que d'espèces

A. IDENTIFICATION DE L'ÉTABLISSEMENT

Dénomination et adresse de l'établissement	N° SIRET de l'établissement
<div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	
	Nom, prénoms du directeur ou du responsable de l'établissement
	Nom, prénoms du responsable de l'entretien des animaux

B. ACTIVITÉ DE L'ÉTABLISSEMENT

- Élevage d'animaux de laboratoire
 Fourniture d'animaux destinés à l'expérimentation, non élevés dans l'établissement
 Importation d'animaux de laboratoire
 en provenance d'un élevage spécialisé à l'étranger : oui non

C. ESPÈCES ANIMALES ÉLEVÉES ET/OU FOURNIES PAR L'ÉTABLISSEMENT

Compléter les cases avec les numéros de code affectés aux espèces animales. Préciser les espèces si nécessaire. Souris (1), rat (2), cobaye (3), hamster (4), autres rongeurs (5), lapin (6), primates (7), chien (8), chat (9), autres carnivores (10), porc (11), ruminants domestiques (12), équidés domestiques (13), autres mammifères (14), oiseaux (15), reptiles (16), amphibiens (17), poissons (18).

D. DESCRIPTION DE L'ÉTABLISSEMENT *

1. Description détaillée des locaux (avec indication de leur capacité d'hébergement)

a. Locaux d'hébergement

b. Locaux de maternité

c. Locaux annexes (cuisine, resserre des aliments, dépôts divers)

d. Locaux sanitaires

e. Dépôt des cadavres

f. Autres locaux

2. Description détaillée des installations (avec indication de leur capacité d'hébergement)

a. Cages (parois, planchers, litières)

b. Niches (parois, planchers, litières)

c. Cours d'exercice (revêtement, pente des sols)

d. Autres installations

e. Dépôt des cadavres

f. Autres locaux

3. Description des agencements

a. Eau potable

b. Évacuation des eaux usées

c. Éclairage

d. Ventilation

e. Chauffage

f. Autres agencements

* Si nécessaire, compléter les rubriques sur papier libre.

A _____, le _____

Signature du déclarant :


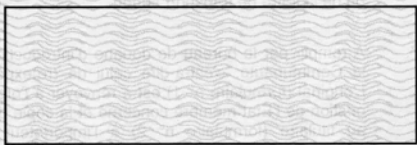
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux données nominatives portées dans ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour ces données auprès du service destinataire du formulaire.

ANNEXE 2



N° 10592*01

COMMUNAUTÉ EUROPÉENNE

Original	1	1. Exportateur/réexportateur	PERMIS/CERTIFICAT <input type="checkbox"/> IMPORTATION <input type="checkbox"/> EXPORTATION <input type="checkbox"/> RÉEXPORTATION		N°				
		3. Importateur	 Convention sur le commerce international des espèces de flore et de faune sauvages menacées d'extinction		2. Dernier jour de validité				
			4. Pays (ré)exportateur						
			5. Pays importateur						
		6. Emplacement autorisé des spécimens vivants des espèces inscrites à l'annexe A, prélevés dans leur milieu naturel	7. Autorité de délivrance						
1		8. Description des spécimens (marques, sexe/date de naissance des animaux vivants)	9. Masse nette (kg)		10. Quantité				
			11. Annexe CITES	12. Annexe CE	13. Origine	14. Objet			
			15. Pays d'origine						
			16. Numéro du permis		17. Date de délivrance				
			18. Pays de dernière réexportation						
			19. Numéro du certificat		20. Date de délivrance				
			21. Nom scientifique de l'espèce						
		22. Nom commun de l'espèce							
		23. Conditions spéciales							
		Ce permis/certificat n'est valable que si les animaux vivants sont transportés conformément aux lignes directrices de la CITES en matière de transport et de préparation à l'envoi d'animaux sauvages vivants ou, en cas de transport aérien, conformément à la réglementation sur les animaux vivants publiée par l'ATA (Association du transport aérien international)							
		24. La documentation de (ré)exportation délivrée par le pays de (ré)exportation <input type="checkbox"/> a été présentée à l'autorité de délivrance <input type="checkbox"/> doit être présentée au bureau de douane frontalier d'introduction	25. <input type="checkbox"/> L'importation <input type="checkbox"/> L'exportation <input type="checkbox"/> La réexportation des marchandises décrites ci-dessus est autorisée.						
			Signature et cachet officiel :						
			Nom du fonctionnaire chargé de la délivrance :						
		26. Numéro du connaissance/de la lettre de transport aérien :	Lieu et date de délivrance :						
		27. Réserve à la douane		Signature et cachet officiel :					
		<table border="1"> <tr> <td>Quantité/masse nette (kg) réellement importée</td> <td>Nombre d'animaux morts à l'arrivée</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	Quantité/masse nette (kg) réellement importée	Nombre d'animaux morts à l'arrivée			Document douanier Type : Numéro : Date :		
Quantité/masse nette (kg) réellement importée	Nombre d'animaux morts à l'arrivée								

41 75 40 L

Instructions et explications de la demande

1.	Nom et adresse complète du (ré)exportateur proprement dit, pas d'un représentant.	F Animaux nés en captivité, mais pour lesquels les critères du chapitre III du règlement (CE) n° 939/97 ne sont pas satisfaits, ainsi que les parties et produits de ces animaux
2.	Sans objet.	I Spécimens confisqués ou saisis (1)
3.	Nom et adresse complète de l'importateur proprement dit, pas d'un représentant.	O Préconvention (1) U Origine inconnue (doit être justifiée)
6.	À remplir uniquement sur le formulaire de demande s'il s'agit de spécimens vivants prélevés dans la nature des espèces inscrites à l'annexe A.	14. Utilisez un des codes suivants pour indiquer le motif pour lequel les spécimens doivent être (ré)exportés/importés : B Élevage en captivité ou reproduction artificielle E Éducatif G Jardins botaniques
8.	La description doit être aussi précise que possible et inclure un code à trois lettres conformément à l'annexe V du règlement (CE) n° 939/97.	H Trophées de chasse L Application de la loi M Recherche biomédicale
9/10.	Utilisez les unités de quantité et/ou de masse nette conformément à celles figurant à l'annexe V du règlement (CE) n° 939/97.	N (Ré)introduction dans la nature P Personnel
11.	Indiquez le numéro de l'annexe CITES (I, II ou III) à laquelle l'espèce est inscrite à la date de délivrance du permis/certificat.	Q Cirques et expositions itinérantes S Scientifique T Commercial Z Zoos
12.	Indiquez la lettre de l'annexe au règlement (CE) n° 338/97 (A ou B) à laquelle l'espèce est inscrite à la date de délivrance du permis/certificat.	15/17. Le pays d'origine est le pays dans lequel les spécimens ont été prélevés dans la nature, sont nés et élevés en captivité ou ont été reproduits artificiellement. Lorsqu'il s'agit d'un pays tiers, les cases 16 et 17 doivent contenir des détails sur le permis correspondant. Lorsque des spécimens originaires d'un État membre de la Communauté sont exportés hors d'un autre État, seul le nom de l'État membre d'origine doit être mentionné à la case 15.
13.	Utilisez un des codes suivants pour indiquer l'origine : W Spécimens prélevés dans la nature R Spécimens issus d'un élevage	
	D Animaux inscrits à l'annexe A élevés en captivité à des fins commerciales et plantes inscrites à l'annexe A reproduites artificiellement à des fins commerciales conformément au chapitre III du règlement (CE) n° 939/97, ainsi que les parties et produits de ces plantes ou animaux.	18/20. Dans le cas d'un certificat de réexportation, le pays de dernière réexportation est le pays tiers de réexportation à partir duquel les spécimens ont été importés avant d'être réexportés hors de la Communauté. Dans le cas d'un permis d'importation, il s'agit du pays tiers de réexportation à partir duquel les spécimens sont importés. Les cases 19 et 20 doivent contenir des détails sur le certificat de réexportation correspondant.
	A Plantes inscrites à l'annexe A reproduites artificiellement à des fins non commerciales et plantes inscrites aux annexes B et C reproduites artificiellement conformément au chapitre III du règlement (CE) n° 939/97, ainsi que les parties et produits de ces plantes.	21. Le nom scientifique doit être conforme aux références standards de nomenclature visées à l'annexe VI du règlement (CE) n° 939/97.
	C Animaux inscrits à l'annexe A élevés en captivité à des fins non commerciales et animaux inscrits aux annexes B et C élevés en captivité conformément au chapitre III du règlement (CE) n° 939/97, ainsi que les parties et produits de ces animaux	23. Indiquez autant de détails que possible et justifiez toute omission des informations requises plus haut.

(1) A utiliser uniquement en combinaison avec un autre code d'origine.

ANNEXE 3



N° 50-4341

DEMANDE D'AGRÈMENT D'UN ÉTABLISSEMENT D'EXPÉRIMENTATION ANIMALE*

Décret n° 87-848 du 19 octobre 1987
relatif aux expériences pratiquées sur les animaux

Arrêté interministériel du 19 avril 1988
fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement
des établissements d'expérimentation animale

Cadre réservé à l'Administration

Demande n° :
Arrivée le :
Report le :
Report le :
Agrément délivré le :
Agrément n° :
Agrément refusé le :

Demande à adresser en double exemplaire à :
Deux exemplaires de la présente demande doivent également être
adressés au ministère dont relève l'activité principale de l'établissement.

La demande doit être accompagnée d'un plan d'ensemble de l'établissement
précisant l'affectation des différents locaux.

A. IDENTIFICATION DE L'ÉTABLISSEMENT

Dénomination et adresse de l'établissement	N° SIRET de l'établissement
	<input style="width: 95%; height: 20px;" type="text"/>
	Nom, prénoms du directeur ou du responsable de l'établissement
Dénomination et adresse de la société ou de l'organisme utilisateur des locaux - ministère de tutelle	Dénomination et adresse de la société ou de l'organisme propriétaire des locaux - ministère de tutelle

B. DOMAINE(S) D'ACTIVITÉ DE L'ÉTABLISSEMENT

Recherche fondamentale Recherche médicale humaine Recherche zootechnique et médicale vétérinaire Essais
d'efficacité ou d'innocuité de médicaments, d'autres substances chimiques ou de produits biologiques Contrôle de qualité des denrées
alimentaires Diagnostic Enseignement Autres (préciser)

Justification sommaire des expériences menées (nécessités administratives et/ou scientifiques) :

Suite sur papier libre.

* Établissement d'expérimentation animale = ensemble des locaux d'hébergement et d'utilisation des animaux et des locaux rattachés (laverie, stockage et préparation de l'alimentation, laboratoires d'analyses, etc.) d'une unité de fonctionnement à vocation scientifique autour d'un même responsable sur un même site et dans laquelle on pratique des expériences sur les animaux; n'inclut pas les locaux d'hébergement où est pratiquée la production d'animaux.

C. ESPÈCES ANIMALES UTILISÉES OU DONT L'UTILISATION EST ENVISAGÉE CAPACITÉ D'HÉBERGEMENT DES ANIMAUX DANS L'ÉTABLISSEMENT

Compléter les cases avec les numéros de code affectés aux espèces animales. Préciser les espèces si nécessaire. Souris (1), rat (2), cobaye (3), hamster (4), autres rongeurs (5), lapin (6), primates (7), chien (8), chat (9), autres carnivores (10), porc (11), ruminants domestiques (12), équidés domestiques (13), autres mammifères (14), oiseaux (15), reptiles (16), amphibiens (17), poissons (18).
Indiquer en nombre d'animaux la capacité maximale pour chaque espèce.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>	Nombre	<input type="text"/>

Les différentes espèces peuvent-elles être présentes simultanément à la capacité maximale ? oui non
Si « non », indiquer votre ratio de capacité d'hébergement entre les espèces logées dans les mêmes locaux (ex. : X animaux de l'espèce A = Y animaux de l'espèce B) :

Justification sommaire du choix des espèces animales utilisées :

Suite sur papier libre.

D. TYPES DE PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX MIS EN ŒUVRE SUR LES ANIMAUX DANS L'ÉTABLISSEMENT

Interventions chirurgicales Administration de substances sur animaux vigiles Examens cliniques sur animaux vigiles
Examens cliniques sur animaux anesthésiés Examens et prélèvements sur animaux euthanasiés Conditionnement, apprentissage
Autres interventions (préciser)

E. DESCRIPTION DES LOCAUX DE L'ÉTABLISSEMENT

1. Locaux de stabulation pour animaux de ferme : organisation, équipements, installations.

Suite sur papier libre.

2. Locaux d'animerie.

ORGANISATION

- L'établissement dispose-t-il d'une animalerie centrale regroupant l'ensemble des animaux utilisés et commune à différents services? oui non
- Chaque service dispose-t-il d'une animalerie propre? oui non
- Les différentes espèces animales sont-elles hébergées dans des salles différentes? oui non en partie
- Si « non » ou « en partie », quels sont les groupes de cohabitation?
 Appairer les codes affectés aux espèces animales
- | | | |
|--------------------------|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | + | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | + | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | + | <input type="checkbox"/> |

ÉQUIPEMENTS

Quels sont les matériaux de revêtement des locaux?

- plafonds :
- murs :
- sols :

Il existe des protections contre insectes et rongeurs au niveau :

- des fenêtres et des portes
- des bouches d'aération
- des bouches d'évacuation des liquides

Il existe un système de ventilation dynamique

Il existe un système de contrôle de la température

Il existe un système de contrôle de l'humidité

L'éclairage est { naturel
 artificiel

Il existe un dispositif d'alarme en cas de défaut de climatisation

Il existe un dispositif de secours
 - Lequel?

Il existe une procédure d'urgence
 - Laquelle?

INSTALLATIONS

L'établissement dispose :

- d'un local de stockage du matériel propre
- d'un local de stockage des aliments
- d'un local de stockage des litières propres
- d'une laverie ou d'une aire de nettoyage du matériel
- d'un autoclave
- d'une machine à laver les cages
- d'une machine à laver les biberons
- d'un local ou d'un matériel de stockage des cadavres et déchets
- d'un incinérateur

Il existe :

- du matériel pour pratiquer des interventions non traumatisantes sur les animaux en animalerie
- une ou plusieurs salles d'examen cliniques ou de soins thérapeutiques, en dehors des locaux d'animerie
- une ou plusieurs salles de chirurgie
- une ou plusieurs salles de soins pré et post-opératoires
- une ou plusieurs salles d'autopsie

F. CONTRÔLE DU FONCTIONNEMENT

Existe-t-il :

- un registre d'entrées et sorties des animaux? oui non
- un registre de visite de l'animerie? oui non