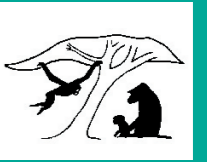




# 17e Colloque de la Société Francophone De Primatologie



# Résumés

Des journées du 13, 14 et 15 octobre 2004  
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon



Réalisation : Caroline GUISEN - Bureau des Relations Extérieures et de la Communication - Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

17e Colloque de la Société Francophone De Primatologie





## BIENVENUE

Les membres des comités d'organisation et scientifique sont heureux de vous accueillir à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon pour le XVII<sup>e</sup> colloque de la Société Francophone de Primatologie et vous souhaitent de fructueux et riches échanges ainsi qu'un agréable séjour à Lyon.

### Comité d'organisation

H. Contamin, Président SFDP - *Institut Pasteur*  
G. Dubreuil - *CNRS*  
J. Fagot - *CNRS*  
G. Germain - *INSERM*  
C. Girma - *ENVL BFPSA*  
P. Loth - *Institut Pasteur*  
S. Martinot - *ENVL*  
E. Plouzeau, *Ville de Lyon - Jardin Zoologique, Parc de la Tête d'Or*  
S. Vidal - *ENVL*

### Comité scientifique

H. Contamin, Président SFDP - *Institut Pasteur*  
B. Deputte - *ENVA*  
G. Dubreuil - *CNRS*  
J. Fagot - *CNRS*  
G. Germain - *INSERM*  
D. Gommery - *MNHN*  
B. Lefaux - *Zoo Doué la Fontaine*

# SOMMAIRE

## BIENVENUE 3

## SOMMAIRE 5

## PROGRAMME SCIENTIFIQUE 7

## SESSIONS ORALES 13

Les subfossiles des karsts de la province de Mahajanga (Madagascar)	15
De la filiation des systèmes sociaux et de la sélection sexuelle dans l'expression des dimorphismes sexuels chez les Hominidés actuels et fossiles	17
Bipédies et climat	19
Enrichissement environnemental chez un groupe de tamarins à mains rousses, <i>Saguinus midas midas</i>	21
Aménagement d'enclos de primates au Parc de la Tête d'Or, à Lyon: Concepts et mise en œuvre dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire	23
Lateralité manuelle et visuelle chez la mone de Campbell ( <i>Cercopithecus c.campbelli</i> )	25
Discrimination et mémoire olfactive : effet de l'âge chez le microcèbe murin	27
Comportement humain et pongidé dans un centre de réintroduction de Bornéo	29
Socialisation des primates non humains dans les études de toxicologie réglementaire en accord avec les nouvelles directives européennes	31
PPG (Projet Protection des Gorilles : un projet de conservation controversé)	33
TABLE RONDE «Primatologie et Francophonie»	35
Utilisation des modèles primates en immunopathologie	37
Quelles retombées peut-on attendre d'une connaissance de la séquence du génome du chimpanzé ?	39
L'importance des primates non-humains en vaccinologie	41
Pertinence et avenir des modèles primates non-humains en neurosciences	43
Utility of non-human primates for studying drug dependence	45
Pertinence et avenir des modèles primates non-humains dans l'industrie pharmaceutique	47
La recherche biomédicale européenne à la croisée des chemins	49
Modèles animaux et primatologie : réflexions éthiques, sociales et philosophiques	51
Apport des modèles primates pour la compréhension de la physiopathologie du Sida	53
Progression vers la maladie de macaques infectés par un SIV atténué : pertinence de la mesure des TRECs	55
Caractérisation de l'atteinte clonogénique des progéniteurs hématopoïétiques dans le modèle expérimental du macaque infecté par le SIVmav251.	57
Modification de l'Infection par SIVmac251 après Vaccination ADN du Macaque Rhesus Indien	59
Transmission de la mère à l'enfant du virus SIVmnd-1 chez le mandrillus sphinx	61
Rôle protecteur des lymphocytes T gamma delta dans l'infection à <i>Plasmodium falciparum</i>	63
Evaluations immunotoxicologiques sur le singe	65
Transfert et régulation d'un gène rapporteur dans le muscle squelettique de primate	67
Réseau de surveillance des mortalités animales au Gabon et en République du Congo : résultats et implications dans la prévention des épidémies humaines de Fièvre Hémorragique à Virus Ebola	69
Infection asymptomatique de longue durée avec une souche virulente de SIVsm dans un groupe de <i>Macaca nemestrina</i> – S'agirait-il d'une nouvelle variante de SIV ?	71
Primates non humains et maladies émergentes	73

## PROGRAMME DES ATELIERS 75

### ATELIER 1

- Analyse génétique de la colonie de singes écureuil du centre de primatologie de l'Institut Pasteur de la Guyane: mise en place de programmes rationnels de croisement des animaux 77
- Anomalies de la formule sanguine dans une population de babouins issus d'élevage et entrant en protocole expérimental: origines ? Conséquences ? 79
- Les marqueurs génétiques des primates du CdP de Strasbourg 81
- Gestion génétique des élevages: que tirer de l'expérience des élevages de rongeurs de laboratoire ? 83
- Exemple d'une population captive en fort développement: gestions génétique et sanitaires des infections asymptomatiques 85
- Infection latente du singe écureuil par *Mycoplasma kahaneii* : interactions avec le paludisme expérimental à *Plasmodium falciparum* 87
- Problèmes posés par les primates non humains infectés par des Spumavirus 89
- Stress et amibiases digestives 91

### ATELIER 2

- Infection par le VIH: nécessité d'une utilisation rationnelle des modèles primates et standardisation des méthodes expérimentales 93
- Détection des lymphocytes T spécifiques chez les primates : Acquis et perspectives 95
- Apport de l'étude de l'apoptose pour la compréhension de la physiopathologie du Sida 97
- L'hématopoïèse dans le modèle du primate non humain : modes d'exploration, avantages et limites du modèle 99
- Outils d'explorations immunogénétiques chez le singe vert d'Afrique 101
- Quels outils pour l'identification et la caractérisation fonctionnelle des populations leucocytaires du Singe écureuil *Saimiri sciureus* (squirrel monkey) ? 103
- Le babouin, modèle d'allo et xénotransplantation, avec quels outils ? 105

### ATELIER 3

- Méthodes de capture des primates en volière : application dans les études de toxicologie (CIT Evreux) 107
- Film : Quarantaine et hébergement en volières (MDS Pharma) 109
- Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche (NOVARTIS Pharma) 111
- Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche (Hoffmann - La Roche) 113
- Maintien et capture du singe écureuil et du babouin (CNRS Le Rousset) 115
- Film : Quarantaine et hébergement en groupes sociaux, contention en volières : méthodes, sécurité, bien-être (BIOPRIM) 117
- Hébergement et manipulation des primates en parc zoologique (ZOO de Saint-Martin la Plaine) 119

## LISTE DES INSCRITS 121



# PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Mercredi 13 octobre 2004 (matin)

9h00 Inscriptions

11h00 Introduction Colloque (AMPHITHEATRE D'HONNEUR)

H. Contamin : Président de la SFDP

G. Bourdoiseau : Directeur de l'ENVL

B. Andrieux : Président d'honneur, Ministère de la Recherche

Session Paléanthropologie : modérateur J.J. Millet

11h30 Les subfossiles des karsts de la province de Mahajanga (Madagascar) D. Gommery

11h50 De la filiation des systèmes sociaux et de la sélection sexuelle dans l'expression des dimorphismes sexuels chez les hominidés actuels et fossiles J.J. Millet \*

12h10 Bipédie et climat B. Senut

12h30 Repas buffet

Mercredi 13 octobre 2004 (après-midi)

Session Ethologie-Conservation-Cognition : modérateurs M. Joly et J. Fagot

14h00 Enrichissement environnemental chez un groupe de tamarins à mains rouges, *Saguinus midas midas* A.S. Boursier

14h20 Aménagement d'enclos de primates au Parc de la Tête d'Or, à Lyon : Concepts et mise en œuvre dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire D. Derian

14h40 Latéralité manuelle et visuelle chez la mone de Campbell (*Cercopithecus c. campbelli*) A. Chapelain

15h00 Discrimination et mémoire olfactive : effet de l'âge chez le microcèbe murin M. Joly \*

15h20 Comportement humain et pongidé dans un centre de réintroduction à Bornéo F. Louchard

15h40 Socialisation des primates non humains dans les études de toxicologie réglementaire en accord avec les nouvelles directives européennes J. Silvano

15h50 PPG (Projet Protection des Gorilles) : un projet de conservation controversé S. Mahé

16h00 Pause (Espace Bourgelat)

16h30 Table Ronde

"Primatologie et Francophonie"

O. Diop (Sénégal), B. Ramanivosoa (Madagascar)

P. Mbonzo Kakule (Congo), B. Senut (France), J. Fagot (France)



18h30	Fin Table Ronde	
19h00	Parc Zoologique de la Tête d'Or - Réception par la Ville de Lyon	
	Jeudi 14 octobre 2004 (matin)	
	Primates Non Humains et Recherche Biomédicale : Pertinence, Ethique et Avenir	
8h45	Hommage aux Docteurs Bruno Hurtrel et Dominique Dormont	H. Contamin
8h55	Introduction des Ateliers	F. Lachapelle
9h15	Ateliers (voir détails à la fin de ce programme)	
10h45	Pause (Espace Bourgelat)	
11h15	Compte rendu Ateliers	
	Séance plénière : modérateurs R. Legrand et F. Lachapelle	
11h45	Utilisation des primates en immunopathologie	A. Blancher
12h15	Quelles retombées peut-on attendre d'une connaissance de la séquence du chimpanzé?	J.L. Guénet
12h45	Repas buffet Jeudi 14 octobre (après-midi)	
14h00	L'importance des primates non humains en vaccinologie	M. Girard
14h30	Pertinence et avenir des modèles primates non-humains en neurosciences,	J.R. Duhamel
15h00	Utility of non human primates for studying drug dependence	B. Lefoll
15h30	Pause (Espace Bourgelat)	
	Séance Plénière	
16h00	Pertinence et avenir des modèles primates non-humains dans l'industrie pharmaceutique	P. Guittin
16h30	La recherche biomédicale européenne à la croisée des chemins	E. Rommel
17h00	Modèles animaux et primatologie: réflexions éthiques, sociales et philosophiques	G. Chapouthier
17h30	Pause (Espace Bourgelat)	
17H45	Assemblée Générale de la Société Francophone de Primatologie	
18h45	Soirée Château des Ravatys à St-Lager (69)	



Vendredi 15 octobre 2004 (matin)

Session Biomédicale : modérateurs R. Ho-Tsong Fang et C. Behr

- |       |   |                    |
|-------|---|--------------------|
| 9h00  | Apport des modèles primates pour la compréhension de la physiopathologie du Sida  | J. Estaquier       |
| 9h20  | Progression vers la maladie de macaques infectés par un SIV atténué: pertinence des TRECs   | R. Ho Tsong Fang * |
| 9h40  | Caractérisation de l'atteinte clonogénique des progéniteurs hématopoïétiques dans le modèle expérimental du macaque infecté par le SIVmav251. | M. Le Dantec       |
| 10h00 | Modification de l'infection par SIVmac251 après vaccination ADN du macaque Rhesus Indien  | P. Léna            |
| 10h20 | Transmission de la mère à l'enfant du virus SIVmnd-1 chez le mandrillus sphinx  | O. Bourry          |
| 10h40 | Pause (Espace Bourgelat)  |                    |

Session Biomédicale : modérateurs P. Chenuaud et M. Müller-Trutwin

- |       |  |               |
|-------|--|---------------|
| 11h10 | Rôle protecteur ds lymphocytes Tgamma delta dans l'infection à Plasmodium falciparum | S. Loizon     |
| 11h30 | Evaluations immunotoxicologiques sur le singe  | F. Horand     |
| 11h50 | Transfert et régulation d'un gène rapporteur dans le muscle squelettique de primate  | P. Chenuaud * |

Vendredi 15 octobre 2004 (suite)

- |       |   |              |
|-------|---|--------------|
| 12h10 | Réseau de surveillance des mortalités animales au Gabon et en République du Congo: résultats et implications dans la prévention des épidémies humaines de Fièvre Hémorragique à virus Ebola | O. Bourry    |
| 12h30 | Infection asymptomatique de longue durée avec une souche virulente de SIVsm dans un groupe de Macaca nemestrina: s'agirait-il d'une nouvelle variante de SIV?                               | C. Coulibaly |
| 13h00 | Repas buffet  |              |
| 14h15 | Séance Grand Public   |              |
|       | Primates et Maladies émergentes   | V. Deubel    |
| 16h00 | Clôture colloque  |              |

\* Concourent pour le "Tremplin pour l'avenir"

Programme des Ateliers du jeudi 14 octobre

Atelier 1 : Gestion des populations captives : standardisations sanitaire et génétique ?

Analyse génétique de la colonie de singes écureuil du centre de primatologie de l'Institut Pasteur de la Guyane: mise en place de programmes rationnels de croisement des animaux	S. Lacôte
Anomalies de la formule sanguine dans une population de babouins issus d'élevage et entrant en protocole expérimental: origines ? Conséquences ?	H. Rose
Les marqueurs génétiques des primates du CdP de Strasbourg	F. Wanert / H. Gacho-Neveu
Gestion génétique des élevages: que tirer de l'expérience des élevages de rongeurs de laboratoire?	P. Hardy
Exemple d'une population captive en fort développement : gestions génétique et sanitaire des infections asymptomatiques	M. de Clavière
Infection latente du singe écureuil par <i>Mycoplasma kahaneii</i> : interactions avec le paludisme expérimental à <i>Plasmodium falciparum</i>	J.C. Michel
Problèmes posés par les primates non humains infectés par des Spumavirus	F. Hérodin
Stress et amibiases digestives	P. Lainée

Atelier 2: Moyens d'investigation des modèles Primates Non Humains : Aspects immuno-génétiques

Infection par le VIH : nécessité d'une utilisation rationnelle des modèles primates et standardisation des méthodes expérimentales	R. Legrand
Détection des lymphocytes T spécifiques chez les primates: Acquis et perspectives	P. Dubois
Apport de l'étude de l'apoptose pour la compréhension de la physiopathologie du Sida	J. Estaquier
L'hématopoïèse dans le modèle du primate non humain: modes d'exploration, avantages et limites du modèle	S. Prost
Outils d'explorations immunogénétiques chez le singe vert d'Afrique	M. Muller
Quels outils pour l'identification et la caractérisation fonctionnelle des populations leucocytaires du Singe écureuil, <i>Saimiri sciureus</i> (squirrel monkey)	C. Behr
Le babouin, modèle d'allo et xénotransplantation, avec quels outils ?	G. Blancho

Atelier 3 : Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être

Méthode de capture des primates en volière: application dans les études de toxicologie (CIT Evreux)	M. Jean / P. Lainée
Film: Quarantaine et hébergement des primates en volière (MDS Pharma)	M. Grégoire / D. Roffino
Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche (Novartis Pharma)	L. Fozard
Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche (Hoffmann - La Roche)	E. André
Maintien et capture du singe écureuil et du babouin (CNRS Le Rousset)	R. Francioly
Film: Quarantaine et hébergement en groupes sociaux, contention en volières: méthodes, sécurité, bien-être (BIOPRIM)	C. Cahours
Hébergement et manipulation des primates en parc zoologique (ZOO de Saint-Martin la Plaine)	P. Thivillon







## SESSIONS ORALES



## Les subfossiles des karsts de la province de Mahajanga (Madagascar)

Dominique GOMMERY<sup>1&3</sup>, sabine TOMBOMIADANA<sup>2</sup>, Beby RAMANIVOSOA<sup>2</sup>, Frank SENEGAS<sup>3</sup>, Pierre MEIN<sup>4</sup>, Frédérique VALENTIN<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>UPR2147 du CNRS, Paris, France ; <sup>2</sup>Mozea Akiba, Université de Mahajanga, Madagascar ; <sup>3</sup>Transvaal Museum, Pretoria, Afrique du Sud ; <sup>4</sup>UMR 5125, Université de Lyon 1, France ; <sup>5</sup>UMR7041 du CNRS, Nanterre, France.

Madagascar est le royaume des lémuriens mais l'origine de ces derniers restes encore inconnue. Depuis un siècle, le nombre de restes de subfossiles n'a cessé d'augmenter mais leurs découvertes suscitent plus de questions qu'elles n'apportent de réponses. Les plus anciens lémuriens subfossiles sont datés au plus seulement de 26000 ans. Il s'agit principalement de lémuriens éteints de grande taille. Ces derniers ont coexisté avec d'autres animaux de grande taille aujourd'hui disparus comme les hippopotames nains de Madagascar. Il existe peu de données sur la microfaune, et plus particulièrement sur les lémuriens de petite taille. Le contexte des découvertes ne permet pas en général de trancher entre l'aspect actuel ou subfossile de ces petites formes qui ont perduré. Si Madagascar présente des environnements différents suivant leur localisation géographique, nous avons pour l'instant peu d'information sur son passé.

La région côtière nord de la province de Mahajanga présente des sites karstiques découverts anciennement ou plus récemment. Les karsts sont d'excellents pièges à fossiles permettant de reconstituer les paléoenvironnements. Cette région, par sa position géographique (Nord-Ouest), présente des caractéristiques environnementales actuelles qui la distingue des régions du Sud, du Nord ou de l'Est. Certains subfossiles semblent indiquer des différences environnementales entre l'actuel et le passé et/ou des relations avec d'autres régions de Madagascar. Des expositions sur les subfossiles permettent de sensibiliser les jeunes Malgaches de la province de Mahajanga au sujet de la disparition et à la conservation de leur patrimoine vivant.



## Notes



## De la filiation des systèmes sociaux et de la sélection sexuelle dans l'expression des dimorphismes sexuels chez les Hominidés actuels et fossiles

Jean-Jacques MILLET

Département de Préhistoire du Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR 5198, Institut de Paléontologie Humaine, 1 rue Renée Panhard, 75013 Paris

Le dimorphisme sexuel des espèces fossiles est souvent considéré comme le reflet du comportement social. Il apparaît cependant que cette relation n'est pas aussi simpliste car une grande diversité de nature et de structure est observée entre les dimorphismes sexuels. Cette analyse évalue les différents paramètres des dimorphismes sexuels et leur variabilité chez les Hominoïdes. Basée sur une approche comparative (méthodes procrustes) de 1277 crânes constituant des séries ontogénétiques spécifiques, cette étude a permis de reconstruire les histoires de croissance. Les facteurs clés témoignant des divergences entre les groupes sont l'accélération, la vitesse et la durée de croissance au cours de chacune des phases et de leurs transitions. Ainsi il apparaît que les âges de sevrage, de puberté et aussi de maturité physique et sociale entre chaque sexe, sont des arguments déterminant la nature et la structure du dimorphisme sexuel. La détermination des stratégies de croissance permet la mise en évidence des caractères d'un cycle vital spécifique ainsi que sa relation avec une stratégie de reproduction. L'unité de base sociale qui en découle reste à titre indicatif le premier élément constitutif de la structure du groupe associé à une stratégie de croissance et de développement.

Par exemple, les hommes de Neandertal ont un dimorphisme fort, un développement rapide, une stratégie de croissance nettement dissociée entre les sexes, avec un sevrage et une puberté décalé et précoce. Les adolescents mâles montrent un fort pallier de croissance lié à un évènements socio-endocrinien (inhibition de croissance) : forte pression hiérarchique. Le groupe social serait de faible importance numérique et de type harem. Les hommes modernes auraient un groupe multimâles-multifemelles de plus grande ampleur où une croissance lente serait associée à une puberté tardive et un dimorphisme moyen à faible. Une période de stérilité importante chez les femelles est observée : émigration. Cette divergence ancienne entre *Homo neanderthalensis* et *Homo sapiens*, implique spéciation et barrière de reproduction. La diversité des stratégies de croissance et des dimorphismes sexuels soulignent la multiplicité des comportements, des groupes sociaux humains et de leur phylogénie parallèlement aux migrations ou suite à des modifications de conditions environnementales.



## Notes

## Bipédies et climat

Brigitte Senut

Département «Histoire de la Terre», Muséum National d'Histoire Naturelle, USM 0203-UMR5143 CNRS  
Case Postale 38, 57, rue Cuvier, 75231 PARIS Cedex 05, FRANCE

Petit résumé : Dans la recherche de nos origines, l'étude de la bipédie tient une place toute particulière. L'étude des comportements locomoteurs chez les Hominoidea est donc importante, mais elle n'a de sens que si ces derniers sont replacés dans un cadre environnemental. Depuis longtemps, est admis le fait que l'homme est apparu avec la savane; toutefois, les études plus poussées des environnements fossiles du Miocène (23-5,5 Ma) et du Pliocène (5,5-1,8 Ma), comme les données récentes de terrain suggèrent que le milieu était beaucoup plus humide qu'on ne le pensait dans la période d'émergence des hominidés et de leur bipédie. Déjà à la fin des années 70, les études du squelette de Lucy montraient que cet Australopithèque était bipède et arboricole dans un milieu d'où l'arbre n'était pas absent. La découverte dans le Miocène supérieur africain (6 Ma) des premières traces de bipédie attestée dans un cadre écologique bien établi a permis de mieux appréhender le problème. Ainsi, on observe une association claire entre bipédie permanente et milieu boisé, voire forestier. La bipédie d'*Orrorin tugenensis* (attestée par ses fémurs) est associée à une forme de grimper comme le suggèrent son humérus et ses phalanges; ce qui s'harmonise bien avec un milieu boisé. Et de fait, il apparaît même que le milieu arboré est bien répandu en Afrique orientale puisqu'on peut le mettre en évidence, à la même époque, en Ouganda dans le Rift occidental et en Ethiopie dans le Moyen-Aouache, tout comme au Tchad où il est présent sur les rives du paléo-lac. Toutefois, il semble bien que le milieu soit beaucoup plus humide à l'ouest du rift qu'à l'est, probablement en liaison avec l'évolution des rifts est-africains. Mais, même si la bipédie d'*Orrorin* est proche de la nôtre, elle n'est pas exactement comme elle et vers 2,5 Ma avec l'assèchement plus marqué est-africains on voit apparaître des formes mieux bipèdes rapportées au genre *Homo*. Une autre forme arboricole, *Paranthropus*, devient également plus terrestre à la même époque. Le phénomène de «bipédisation» semble donc bien progressif et probablement lié à l'histoire du climat.



## Notes



## Enrichissement environnemental chez un groupe de tamarins à mains rouges, *Saguinus midas midas*

Anne-Sophie Boursier

Parc zoologique de Doué la Fontaine

Soucieux d'allier le bien-être des animaux, le plaisir du visiteur et leurs objectifs pédagogiques, de nombreux parcs zoologiques s'efforcent de présenter leurs collections animales dans des enclos paysagers qui stimulent les comportements naturels. Le parc zoologique et botanique de Mulhouse, construit au début des années 1900, souhaite s'inscrire dans cette dynamique nouvelle. Ainsi, un projet de réaménagement des enclos intérieurs de son bâtiment sud-américain a été mis en place. Cette structure, inaugurée en 1993, accueille diverses espèces de petits singes sud-américains. A l'occasion de ce chantier, une étude a été menée sur une famille de Tamarins à mains rouges, *Saguinus midas midas*, composée d'un couple reproducteur de leurs deux jeunes, afin d'évaluer les modifications des comportements. Les indicateurs retenus pour cette étude sont les comportements de locomotion, d'exploration et d'alimentation (activités « mobiles ») qui s'opposent aux comportements autocentrés et de confort (activités « statiques »). L'attention s'est également portée sur la fréquentation des différentes zones spatiales de l'enclos. La plupart des animaux ont répondu de façon positive à ce nouvel environnement d'une part en augmentant leurs activités « mobiles » et d'autre part en fréquentant la zone basse, mais sans excès. Cet exemple est un encouragement à l'effort d'enrichissement des enclos en parc zoologique.



## Notes

## Aménagement d'enclos de primates au Parc de la Tête d'Or, à Lyon: Concepts et mise en œuvre dans le cadre d'une collaboration pluridisciplinaire

D. Autier-Dérian<sup>1</sup>, B.L. Deputte<sup>2</sup>, E. Plouzeau<sup>1</sup>, J.M. Touzet<sup>1</sup>, M. Escabasse<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jardin Zoologique de la Ville de Lyon, Parc de la Tête d'Or, 69006 Lyon, <sup>2</sup> Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 94700 Maisons-Alfort, <sup>3</sup>Walden, 68 bd du Port Royal, 75005 Paris.

Le maintien en captivité d'une espèce sauvage pose la question de l'adéquation entre les conditions offertes à l'animal et le respect de son bien-être, au sens large. L'aménagement de l'espace est certainement une des clés essentielles pour y répondre. Notre travail propose une démarche pour vérifier cette hypothèse, en s'appuyant sur l'exemple du réaménagement des enclos des primates du parc zoologique de la Tête d'Or, à Lyon. Il a fait l'objet d'une approche pluridisciplinaire entre vétérinaires, éthologistes, et paysagistes. Les soigneurs ont également participé au projet. Dans un premier temps, des pathologies récurrentes et des troubles comportementaux pouvant traduire une absence de bien-être, ont été diagnostiqués. L'étape suivante a consisté à déterminer les facteurs biotiques et abiotiques du milieu de vie qui auraient pu influencer sur l'état de bien-être de chaque individu. A partir de là, un nouvel habitat a été conçu, inspiré par les connaissances des espèces en milieu naturel, l'observation des animaux dans leur enclos, et des études expérimentales concernant l'influence de la structuration de l'espace sur l'expression des relations sociales. Les concepts nés de cette réflexion ont été traduits en aménagements par un paysagiste, en prenant en compte les possibilités d'adaptation des enclos existants, les impératifs de maintenance et de sécurité et ceux de pédagogie propre à ce type d'établissement. La réalisation a scrupuleusement suivi les propositions nées de l'étude. Les premiers résultats d'une évaluation scientifique de ces aménagements sur le comportement montrent chez les quatre espèces (Mangabeys à joues blanches *Lophocebus albigena*, Capucins, *Cebus capucinus*, Cercopithèques mones, *Cercopithecus mona*, Saïmiris *Saimiri sciureus*), une nette amélioration des relations sociales dans le groupe, une diminution globale du niveau de tension, et une meilleure tolérance du public de la part des animaux. Ils confirment que l'espace mis à disposition est utilisé différemment selon les individus et l'activité qu'ils pratiquent. Cette démarche permet ensuite d'ajuster l'environnement, afin de favoriser au mieux l'expression de tous les comportements spécifiques. Par voie de conséquence, elle offre aussi aux visiteurs du parc la possibilité d'observer les adaptations particulières des espèces. L'évaluation se prolonge par un suivi permanent, faisant appel aux compétences conjointes d'un vétérinaire spécialisé en comportement et d'éthologistes.



## Notes



## Latéralité manuelle et visuelle chez la mone de Campbell (*Cercopithecus c. campbelli*)

A. Chapelain, P. Bec & C. Blois-Heulin

Laboratoire « Ethologie Ecologie Evolution », UMR 6552 CNRS, Université de Rennes 1. Station biologique 35 380 Paimpont, France.

Plusieurs types de latéralité peuvent être mis en évidence: la latéralité motrice, particulièrement bien étudiée, et la latéralité perceptuelle très rarement décrite chez les primates. Si le biais apparaît au niveau du groupe, il serait issu de la sélection naturelle et reflèterait la dominance d'un hémisphère cérébral. Si les préférences sont seulement individuelles, elles pourraient être liées à des caractéristiques propres au sujet (expérience, âge, sexe). Malgré de nombreux travaux et quelques théories explicatives, le pattern de latéralité manuel des primates non humains reste une question irrésolue. Notre étude s'intéresse à la latéralité manuelle et visuelle chez 15 mones de Campbell (*Cercopithecus c. campbelli*). Concernant la latéralité manuelle, nous avons testé plusieurs théories par l'observation de comportements alimentaires spontanés, et à travers neuf tests faisant varier les exigences posturales (posture assise, bipède, tripède et suspendue), sensorielles (guidage visuel ou tactile) et la complexité de la tâche (boîte avec et sans couvercle à ouvrir). Pour les comportements spontanés comme pour les tâches expérimentales, nous avons mis en évidence des préférences individuelles action-spécifiques, qui s'accordent avec la littérature. Pour un même sujet, nous n'avons montré aucune cohérence entre les tâches. Par ailleurs aucun des facteurs testés n'influçait le sens de préférence au niveau du groupe. Ce résultat ne confirme aucune des théories prédisant un biais populationnel. Par contre, pour la force de préférence, tous les sujets étaient affectés de la même manière par le caractère expérimental de l'action, et par la combinaison de certains facteurs (notamment posture et complexité). La latéralité perceptuelle a été étudiée à travers la préférence pour un œil. Quelques rares études ont montré une préférence pour un œil au niveau de la population, qui reflèterait une spécialisation hémisphérique. Nous avons observé des préférences individuelles pour un œil, qui ne semblaient pas être corrélées à la préférence manuelle. Ce résultat est partiellement en accord avec la littérature existante.

Mots clés : latéralité manuelle, latéralité visuelle, cercopithèque



## Notes

## Discrimination et mémoire olfactive : effet de l'âge chez le microcèbe murin

Marine Joly<sup>1</sup>, Bertrand Deputte<sup>2</sup>, Jean-Michel Verdier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> EPHE/ EA 3763 Université Montpellier 2, <sup>2</sup> Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Comprendre les processus impliqués dans le vieillissement cérébral est l'un des objectifs de notre laboratoire. Pour cela, nous essayons de mieux caractériser ces processus chez un modèle primate non-humain, le microcèbe murin. Au cours de cette étude, l'objectif était de confirmer, par le biais d'une approche comportementale, les déficiences olfactives rapportées chez l'Homme vieillissant ou atteint de pathologies neurodégénératives. Grâce à un dispositif automatisé et un protocole adaptés des rongeurs, nous avons dans un premier temps démontré que les microcèbes adultes peuvent discriminer 2 odeurs (S+ et S-) et réaliser un apprentissage associatif entre une odeur (S+) et une récompense. De plus, la flexibilité cognitive des animaux a été évaluée au cours de deux tâches de discrimination consécutives. Lors de la tâche de transfert, l'animal devait adapter la règle apprise à une nouvelle paire de stimuli. Lors de la tâche d'inversion, la même paire de stimuli était présentée mais l'odeur récompensée était échangée. Nos résultats ont montré que les deux groupes d'âge testés (10 jeunes adultes et 8 adultes âgés) étaient capables de réussir les diverses tâches. Aucune différence significative n'a été observée entre leurs performances. En revanche, nous avons pu remarquer que 2 microcèbes âgés présentaient des difficultés à adapter leur comportement lors des tâches de transfert et/ou d'inversion. Dans la tâche d'inversion notamment, les animaux persévéraient à répondre envers le stimulus initialement récompensé. Ces résultats sont encourageants puisqu'ils confirment que le vieillissement n'est pas inévitablement accompagné de déficits. Les déficits sont plus souvent liés à des pathologies associées au vieillissement. Nous avons dans un deuxième temps réalisé une analyse par Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) pour vérifier l'intégration du message olfactif. Lors de cette étude, nous nous sommes intéressés au bulbe olfactif, première structure cérébrale qui traite les odeurs perçues. Le protocole utilisé nous a permis d'enregistrer l'activation de cette structure avant et pendant l'envoi des odeurs précédemment utilisées lors des tâches de discrimination. Lors d'une stimulation, le bulbe est activé selon un pattern spécifique pour chaque odeur. Cette étude constitue l'une des premières analyses corrélant étude comportementale et analyse par IRM fonctionnelle du traitement des informations olfactives chez un primate non-humain.



## Notes

## Comportement humain et pongidé dans un centre de réintroduction de Bornéo

Frédéric Louchard

EHess - LAS - 56 rue de l'arbrisseau - 59000 LILLE

La mise en communauté d'humains et d'orangs-outans entraîne une altération comportementale de ces derniers. Le dogme est la séparation absolue, mais les plus jeunes nécessitent impérativement un maternage pour survivre et s'alimenter. Ce maternage ne donne pas lieu pour autant à d'importantes manifestations anthropomorphiques, car les baby-sitters adaptent leur comportement à des animaux, et n'est pas de même que celui qu'elles ont à l'égard de leurs enfants. Le fait qu'ils puissent être éduqués, qu'ils imitent les techniciens et qu'ils puissent être manipulés affectivement, montre une intéressante continuité entre des espèces si distantes (environ 15 millions d'années).

Les orangs-outans peuvent avoir souffert de leur captivité et doivent être éduqués par imprégnation dans un groupe de socialisation. L'objectif de survie d'un centre de réintroduction pousse à entraîner, nourrir et soigner les orangs-outans, ce qui en fait des individus artificiellement résistants.

Mais les orangs-outans ont été mis en contact avec des humains avant même d'arriver au centre de réhabilitation et continuent à y observer et imiter d'autres humains, qui distribuent les ressources mais peuvent aussi réprimer sévèrement. Les pensionnaires s'adaptent donc à ces données, ce qui modifie leur rapport au biotope dont ils tirent un avantage très contextuel : réduire leur dépense énergétique. S'ils peuvent être relâchés, on peut douter de leur autonomie et de leur retour à des comportements authentiques. Du point de vue cognitif, il semble que leurs qualités de manipulation d'objets et d'outils soient désormais plus importantes que les aptitudes arboricoles et de gestion des ressources forestières.



## Notes

## Socialisation des primates non humains dans les études de toxicologie réglementaire en accord avec les nouvelles directives européennes

Jérémy Silvano

MDS Pharma Services - Les Oncins - 69210 St Germain sur l'Arbresle

Les primates sont fréquemment utilisés dans les études de toxicologie. Les nouvelles normes européennes (ETS 123) proposent une amélioration des conditions d'hébergement, en insistant sur la socialisation des animaux. Cette étude a consisté à reproduire les conditions réelles d'un essai de toxicité par administrations répétées d'un produit à tester pendant 4 semaines après une période d'acclimatation de 2 semaines. Quatre mâles et quatre femelles rhésus ont été placés dans des cages permettant leur socialisation 18 heures par jour, ces animaux restant isolés pendant les 6 heures restantes. Deux mâles et deux femelles ont été maintenus isolés 24 heures sur 24 pendant 27 jours, puis ont été socialisés par paires de même sexe pendant 2 semaines. Les paramètres standards hématologiques, biochimiques et cardiaques ont été évalués avant le début de l'essai et à son terme. Aucune modification n'a été observée chez les animaux socialisés. Le comportement des animaux a été suivi par enregistrement vidéo sur une période de 24 heures à 8 reprises. L'analyse a été effectuée par la même personne à partir d'une grille de paramètres prédéfinis. Il apparaît que la socialisation améliore notablement le comportement des animaux mais de manière transitoire. Cette étude montre qu'il est possible de socialiser des singes rhésus sur une période de 6 semaines, sans perturber les paramètres physiologiques, tout en permettant d'assurer un examen clinique régulier et l'administration quotidienne du produit à tester.



## Notes





## PPG (Projet Protection des Gorilles : un projet de conservation controversé)

Sandrine MAHE

GABON

Résumé non disponible

Notes





## TABLE RONDE «Primatologie et Francophonie»

- O. Diop (Sénégal)
- P. Mbonzo Kakule (Congo)
- B. Ramanivosoa (Madagascar)
- J. Fagot (France)
- B. Senut (France)



## Notes

# Utilisation des modèles primates en immunopathologie

Antoine Blancher

Laboratoire d'immunogénétique Moléculaire de l'Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil, TSA 50032, 31059, Toulouse cedex 9

Le recours au modèle primates est souvent nécessaire lorsque les autres modèles animaux, les rongeurs en particulier, ne permettent pas de « mimer » les maladies humaines ou les réponses humaines aux traitements immunomodulateurs. Les modèles primates ont permis des avancées spectaculaires dans des domaines très variés de l'immunopathologie et en particulier dans la compréhension de la physiopathologie du SIDA induit par les lentivirus, celle de l'allogreffe expérimentale d'organe ou de moelle osseuse, la physiopathologie de maladie auto-immunes telles que l'EAE ou l'arthrite inflammatoire induite par le collagène. Ils ont aussi permis d'évaluer en phase pré clinique de très nombreux médicaments immunosuppresseurs et en particulier de nombreux anticorps monoclonaux thérapeutiques. Pour ces derniers, la fréquente réactivité croisée entre les antigènes de différenciation de l'homme et des primates permet de tester les candidats médicaments alors que ces anticorps souvent produits chez les rongeurs ne réagissent pas avec les antigènes de ces espèces. Enfin, l'étude des candidats vaccins bénéficie de la proximité entre les systèmes immunitaires de l'homme et des primates qui garantit la validité de la transposition à l'homme des résultats observés. Cependant, quelle que soit l'espèce choisie comme modèle, on retrouve des différences par rapport à l'homme et un polymorphisme inter-individuel. Il est donc requis de comparer la physiologie de l'animal choisi comme modèle à celle de l'homme et d'étudier le polymorphisme au sein de cette espèce au moins pour les gènes impliqués dans le système physiologique pris en compte dans les expériences. Nous présentons à titre d'exemple notre expérience sur le polymorphisme génétique du Macaque crabier (*Macaca fascicularis*) pour les gènes ABO ceux du Complexe Majeur d'Histocompatibilité et des récepteurs de chémokines. Pour cette même espèce l'étude du polymorphisme de l'ADN mitochondrial nous a permis de révéler la disparité génétique entre trois populations (Vietnam, Philippines, Mauritius). L'intérêt des modèles primates est renouvelé par le besoin d'évaluer de nouveaux types de traitements basés sur l'utilisation de cellules manipulées ex vivo, de vecteurs permettant le transfert de gènes, la greffe de tissus ou cellules animales telles que les xénogreffe utilisant par exemple le porc comme donneur. Ces nouveaux besoins ravivent l'intérêt des études fondamentales de génétique et de physiologie comparative requises pour maîtriser les modèles primates destinés à évaluer ces nouveaux traitements.



## Notes



## Quelles retombées peut-on attendre d'une connaissance de la séquence du génome du chimpanzé ?

Jean-Louis Guenet

Institut Pasteur

Depuis quelques semaines, la séquence du génome du chimpanzé est en partie disponible. Le chromosome 22 de *Pan troglodytes* (PTR22q) a été séquencé en totalité, avec une haute précision, et une analyse informatique des données a permis de reconnaître 98,5 % d'homologies avec la séquence du chromosome homologue de l'homme : HSA21q. L'analyse avancée des homologies et des différences fait cependant apparaître un assez haut degré de complexité et on se rend compte qu'il n'est pas très facile d'établir de manière non ambiguë les relations qui pourraient relier une altération de la structure à la fonction des gènes concernés. En d'autres termes, malgré 98,5 % d'homologies, l'interprétation des variations de structure ne paraît pas aussi simple à interpréter que certains l'espéraient au début du projet. Dans notre exposé, nous expliquerons par quelles stratégies le génome du chimpanzé a été séquencé, pour quelles raisons la décision a été prise de choisir cette espèce plutôt qu'une autre et nous ferons une liste commentée des premiers résultats obtenus et de ceux qui sont attendus (ou espérés).



## Notes



## L'importance des primates non-humains en vaccinologie

Marc P. Girard

Ancien Professeur à l'Institut Pasteur, Directeur général honoraire de la Fondation Mérieux

La mise au point et le développement de nouveaux vaccins à usage humain ne peut se concevoir sans l'aide de modèles animaux. Ceux-ci sont indispensables, d'une part pour vérifier l'innocuité et mesurer l'immunogénicité des préparations en développement, d'autre part pour en déterminer l'efficacité protectrice dans des tests d'épreuve. Les tests d'immunogénicité (induction d'anticorps ou de CTL) sont le plus souvent réalisés sur petits animaux (souris, cobayes, lapins) mais l'expérience montre qu'il peut être téméraire de passer directement de la souris à l'homme sans vérifier les données chez le singe. L'adage des vaccinologues, « la souris ment », s'applique à nombre d'exemples dont le plus parlant est celui de l'immunogénicité des vaccins à base d'ADN plasmidique, qui est très marquée chez la souris, mais désespérément faible chez l'homme ...et chez le singe. En matière de modèles de protection contre une épreuve virulente, le singe est irremplaçable, soit qu'il soit sensible à l'agent pathogène contre lequel on cherche à préparer un vaccin (cas du virus respiratoire syncytial, du coronavirus du SRAS, d'EBOLA, etc.), soit qu'on dispose d'un virus simien apparenté au virus humain à l'étude (monkeypox comme modèle pour la variole humaine, SIV comme modèle pour le SIDA, etc). Cela vaut aussi pour les vaccins contre des bactéries pathogènes (Shigella) ou des parasites (paludisme). L'exemple du SIDA illustre clairement le rôle que peuvent jouer les modèles simiens dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'une affection humaine et dans la mise au point de vaccins. La nécessité d'une significativité statistique des résultats a conduit à délaisser le modèle du chimpanzé, trop rare et trop coûteux (et peu sensible), au profit des macaques. De très nombreuses expériences ont été réalisées sur macaques pour étudier le pouvoir protecteur de multiples vaccins prototypes contre le VIH/SIDA - ADN nu ; vaccins vivants recombinants (MVA, canarypox, fowlpox, adenovirus, VEEV, Sendaï, rougeole, VSV, etc..) ; sous-unités recombinantes ou peptides ; vaccins vivants - en utilisant pour l'épreuve des animaux vaccinés soit l'un des virus d'immunodéficience simienne connus (SIVmac, SIVmne) soit des virus hybrides (SHIV) spécialement construits à cette fin par l'expérimentateur. Des modèles d'infection par voie muqueuse (rectale ou vaginale) ont été mis au point. C'est grâce au modèle simien qu'on a pu étudier l'approche vaccin VIH vivant atténué, en vérifier le risque et en préciser les dangers.

Deux de nos collègues se sont particulièrement illustrés dans ces recherches, un médecin, Dominique Dormont, et un vétérinaire, Bruno Hurtrel. Tous deux avaient mis leur énergie, leur enthousiasme, et leur dévouement au service de la lutte contre la pandémie du SIDA et contre les maladies à prions. Tous deux utilisaient des modèles de primates non humains. Tous deux nous ont quitté cette année. Leurs collègues, leurs amis, la communauté scientifique et celle des primatologues se souviendront de leur passion et de leurs réalisations.



## Notes



## Pertinence et avenir des modèles primates non-humains en neurosciences

Jean-René Duhamel

Institut des Sciences Cognitives - 67, Bd Pinel - 69675 Bron

Résumé non disponible



## Notes

## Utility of non-human primates for studying drug dependence

Bernard Le Foll and Steven R. Goldberg

Preclinical Pharmacology Section, Behavioral Neuroscience Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Baltimore, Maryland, USA

Although the reinforcing/rewarding effects of drugs of abuse have been primarily studied in monkeys, most of the studies are currently performed with rodents. This presentation will describe the unique potential of non-human primates, and notably of squirrel monkeys, to study some aspects of drug dependence. Marijuana is the most widely used illicit drug in the world and its use is increasing. Many attempts to obtain reliable self-administration behavior by laboratory animals with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the psychoactive ingredient in marijuana, have been unsuccessful. However, it has been recently shown that THC, at doses comparable to doses in marijuana smoke inhaled by humans, maintains persistent intravenous self-administration behavior in squirrel monkeys. This is the only animal species that has been shown to reliably self-administer THC and this squirrel monkey model should be particularly useful for evaluating potential medications for THC dependence. The squirrel monkey is also the only animal species that has been found to self-administer nicotine under second-order schedules of reinforcement. These schedules allow a clear dissociation between environmentally-induced and drug-induced responses. Since environmental stimuli associated with drug self-administration appear to be particularly important in the development and subsequent maintenance of nicotine self-administration behavior, second-order schedules are particularly useful for studying the determinants of relapse to smoking behavior in ex-smokers. Imaging studies (fMRI and PET) and electrophysiological studies are also more readily performed in non-human primates than in rodents. All of these factors justify the development of non-human primate models of drug dependence and of the non-human primates available for study the squirrel monkey seems particularly well suited for studies with cannabinoids and nicotine.



## Notes

## Pertinence et avenir des modèles primates non-humains dans l'industrie pharmaceutique

Pierre Guittin<sup>1</sup>, Odile Piot-Grosjean<sup>2</sup> et Yvon Fradin<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Département d'Évaluation de la Sécurité du Médicament & <sup>(2)</sup>Département des Maladies Neurodégénératives, Centre de Recherche de Vitry-Alfortville, Sanofi-Aventis, Vitry sur Seine, France

Dans le développement de nouveaux médicaments, les primates non humains (PNH) ne sont utilisés que dans de rares cas quand il n'y a pas d'autres modèles plus adéquats. Dans cet esprit, ces modèles sont sélectionnés essentiellement en raison de leur proximité physiologique et/ou pharmacologique avec l'Homme, d'une part dans des études fines du comportement en pharmacologie et d'autre part quand c'est le seul modèle animal pertinent en fonction du produit étudié en toxicologie.

En pharmacologie, les PNH sont essentiellement sélectionnés pour l'étude de médicaments ayant une action sur le système nerveux central en particulier sur les processus d'apprentissage et mémoire, l'attention et l'anxiété. Ils sont l'un des seuls modèles dans l'étude de pathologies humaines complexes comme les troubles cognitifs associés à la schizophrénie et les déficits moteurs observés dans la maladie de Parkinson.

En pharmacologie de sécurité et en toxicologie, l'optimisation de l'évaluation du risque toxique s'est principalement manifestée par la volonté de s'assurer de disposer de résultats les plus extrapolables à l'Homme. La concordance avec la toxicité humaine est devenue un objectif primordial des études chez l'animal. Pour cela, les études de toxicité chez le Cynomolgus ou le Marmouset répondent aux attentes dans des cas bien particuliers tels que les produits issus des biotechnologies, les dérivés hormonaux ou des substances à métabolisme particulier. Les PNH ne sont choisis que s'il n'y a pas d'autres alternatives.

Le meilleur respect de l'animal est devenu une condition pour assurer la pertinence de ces espèces animales. Des améliorations notables ont pu être obtenues dans la réduction du nombre d'études, la réduction du nombre d'animaux, et aussi dans l'enrichissement de l'environnement. Mieux respecter l'animal est devenu une priorité, particulièrement avec les études chez les PNH ; c'est pourquoi de nombreux chercheurs ont mis en place des critères d'alarme et des critères d'interruption pour réduire au maximum la souffrance.

L'usage des PNH dans le développement des médicaments reste rare et uniquement quand il n'y a pas d'autres alternatives. Les progrès réalisés dans les études animales font que le modèle PNH est devenu mature pour le développement de médicaments : il s'inscrit dans une démarche réfléchie, plus responsable et plus respectueuse de l'animal.



## Notes



## La recherche biomédicale européenne à la croisée des chemins

Eddy Rommel, DMV, MS.

Rommel Consulting Partners, 12 rue de Fonteny, B-1370 Jodoigne – Belgique. Tel/Fax : +32 10 81 17 07, e-mail : rommel.consulting@netcourrier.com

L'intensité de la recherche biomédicale mondiale et européenne en particulier a atteint ces dernières années, un niveau particulièrement élevé. Celui-ci découle notamment de besoins accrus par l'émergence de maladies particulièrement dévastatrices à l'échelle mondiale (comme le Sida, la pneumonie atypique, les hépatites virales, les risques liés au bio-terrorisme), des conséquences épidémiologiques de la mondialisation et des changements socio-démographiques observés dans les pays industrialisés (incidence de maladies neuro-dégénératives et cardiovasculaires, anxiété, etc). Simultanément, des moyens importants sont aussi rendus globalement disponibles via la consolidation de la recherche pharmaceutique privée au sein de groupes industriels de taille inégalée ainsi que grâce à un apport non négligeable d'initiatives privées ou non.

Il est remarquable que ces efforts de recherche ne se soient pas traduits par une augmentation parallèle du nombre d'animaux de laboratoire utilisés, grâce au développement de technologies novatrices (high throughput screening, cultures cellulaires ...).

Force est de constater cependant que l'avenir de la recherche biomédicale européenne est de plus en plus compromis à moyen terme alors que bon nombre des causes de cette tendance émanent de décisions et de choix pris par les européens eux-mêmes. Ce constat est particulièrement pertinent en ce qui concerne la recherche menée sur animaux de laboratoire et en particulier sur primates.

Alors qu'aux Etats-Unis les initiatives se multiplient pour augmenter les possibilités d'utilisation des primates en recherche biomédicale (mise en place d'un programme d'élevage, investissements dans les pays source, importation contrôlée mais accessible, ...) la législation relative à l'importation et l'usage de primates à des fins expérimentales fait l'objet de restrictions constantes, parfois injustifiées et fréquemment sans évaluation préalable de son impact potentiel.

Un certain nombre d'exemples concrets seront apportés lors de la présentation qui sera un appel à plus de réalisme et de cohérence en la matière.



## Notes

## Modèles animaux et primatologie : réflexions éthiques, sociales et philosophiques

Georges Chapouthier

UMR "Vulnérabilité, Adaptation et Psychopathologie" (CNRS-Université Paris 6) et "Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques" (CNRS-Université Paris 1)

Le modèle animal, dans son sens strict d'animal qui mime des traits humains, a permis des progrès considérables dans des disciplines biologiques extrêmement variées. Il est particulièrement irremplaçable de nos jours dans toutes les disciplines qui portent sur le fonctionnement du corps dans sa globalité (intégration hormonale, neurosciences, par exemple). Il présente cependant diverses limites. Limites épistémologiques, dues aux différences entre les espèces, qui font qu'un modèle particulier vise à comprendre (uniquement) un problème particulier, comme la drosophile en génétique ou la souris en psychopharmacologie. Limites éthiques, parce que l'animal est un être sensible, limites qui tendent, de nos jours, à être formulées en termes de "droits de l'animal", évidemment élaborés par l'homme pour protéger des entités autres que lui. Certains de ces droits sont déjà transposés, au moins pour les vertébrés, dans les textes de loi. Il reste que toute espèce vivante a le privilège de défendre d'abord ses droits fondamentaux (à la vie, à la santé). Ce principe amène, en cas de conflits de droits (comme c'est le cas dans l'expérimentation animale), à donner le primat aux droits fondamentaux de l'espèce humaine sur les droits de l'animal. Quant aux différents groupes d'animaux, les modalités du respect à leur attribuer se heurtent à la diversité des espèces, et cette question concerne directement les primates. Faut-il, dans l'attribution de droits aux animaux, tenir compte de leur complexité organique, et /ou de leur proximité avec l'espèce humaine ? Contrairement à des morales "égalitaristes absolues" qui réclament les mêmes droits pour tous les animaux d'un certain groupe ou vont jusqu'à proposer l'application aux anthropoïdes des droits de l'homme, on plaidera ici en faveur d'une morale "gradualiste", qui intègre les droits de l'animal dans une vision évolutive plus globale. Cette conception débouche sur une morale gradualiste de l'altérité, qui a aussi des conséquences à l'intérieur même de l'espèce humaine.



## Notes

## Apport des modèles primates pour la compréhension de la physiopathologie du Sida

B. Hurtrel et J. Estaquier

Unité de Physiopathologie des Infections Lentivirales

En utilisant le modèle macaque infecté par l'homologue du VIH chez le macaque, le SIVmac, B. Hurtrel a concentré ses efforts sur deux problématiques fondamentales pour la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le HIV et impossibles à étudier chez l'homme: 1) l'étude des mécanismes physiopathologiques de l'encéphalopathie à HIV, 2) l'étude des mécanismes de contrôle de la réplication virale durant la phase de primo-infection.

Les problèmes posés par la neuropathologie associée au SIDA, complication majeure de cette maladie, restent dans leur ensemble incompris. Ceci vient du fait que l'analyse chez l'homme est extrêmement malaisée puisque ne sont accessibles que le liquide céphalo-rachidien et les prélèvements anatomopathologiques post mortem des phases terminales.

La période des trois à quatre premières semaines qui suit l'infection - la phase de primo-infection - est caractérisée par l'initiation d'une réplication virale massive, la dissémination du virus dans l'organisme, son implantation dans les organes lymphoïdes et le développement de la réponse immune. Il est apparu que les modalités de déroulement de cette période de primo-infection sont considérées aujourd'hui comme un élément-clé dans le développement futur du Sida. Cette phase ne peut faire l'objet de recherches cliniques chez l'homme, parce qu'elle est généralement asymptomatique et donc, non diagnostiquée.

Ainsi, seuls les modèles d'infection chez le primate permettent de suivre de façon précise les événements virologiques et immunologiques qui contrôlent et régulent le développement ultérieur vers un Sida. De plus, par la comparaison des modèles d'infection pathogènes et non pathogènes, ces études ont mis en exergue l'existence de facteurs d'hôtes qui contrôlent et régulent la survenue du déficit immunitaire, la déplétion lymphocytaire T CD4 et le développement ou non d'un Sida, et ce très précocement après l'infection.

Ainsi après 20 années de recherche sur le Sida, l'identification de ces facteurs d'hôtes représente certainement aujourd'hui un nouveau challenge qui grâce et à travers l'exploration de ces modèles primates devrait nous permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de permettre une réorientation des recherches vaccinales à développer.



## Notes

## Progression vers la maladie de macaques infectés par un SIV atténué : pertinence de la mesure des TRECs

Raphaël Ho Tsong Fang<sup>1</sup>, Emmanuel Khatissian<sup>1</sup>, Valérie Monceaux<sup>1</sup>, Marie-Christine Cumont<sup>1</sup>, Stéphanie Beq<sup>2</sup>, Jean-Claude Ameisen<sup>3</sup>, Anne-Marie Aubertin<sup>4</sup>, Nicole Israël<sup>2</sup>, Jérôme Estaquier<sup>1</sup> and Bruno Hurtrel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unité de Physiopathologie des Infections Lentivirales and <sup>2</sup>Unité de Biologie des Rétrovirus, Institut Pasteur, Paris, France ; <sup>3</sup>EMI-U 9922 INSERM-Université Paris VII, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris, France ; <sup>4</sup>INSERM U-74, Institut de Virologie, Strasbourg, France.

Nous avons cherché à évaluer la pathogénicité à long-terme d'un virus atténué, ainsi que la dynamique lymphocytaire au cours d'une telle infection.

Nous montrons qu'en dépit d'une réplication virale très faible, le SIV délété du gène nef conserve des propriétés pathogènes. L'intensité de la réplication virale, ainsi que l'activation de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> corrélient positivement avec la vitesse d'évolution vers la maladie. Nos résultats montrent un apport thymique globalement augmenté pour les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. A l'inverse, une relation très significative existe entre l'apport thymique en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et la vitesse d'évolution vers la maladie. L'animal évoluant le plus rapidement vers la maladie montre une chute d'un facteur 600 dans le nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>TREC<sup>+</sup> par rapport à des animaux contrôles, tandis que l'animal évoluant le plus lentement vers la maladie montre une augmentation d'un facteur 115 dans le nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>TREC<sup>+</sup> par rapport à des animaux contrôles.

Globalement, nos données suggèrent que le thymus joue un rôle majeur dans la pathogénie d'un SIV atténué et qu'un apport thymique augmenté pourrait maintenir l'homéostasie des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> dans le contexte de faibles charges virales.



## Notes



## Caractérisation de l'atteinte clonogénique des progéniteurs hématopoïétiques dans le modèle expérimental du macaque infecté par le SIVmav251.

M. Le Dantec, S. Prost, H.Thiebot, S. Derdouch, B. Vaslin, M. Kirszenbaum and R. Le Grand

(CEA, Service de NeuroVirologie, 18 route du Panorama, 92265, Fontenay aux Roses, France)

Les anomalies hématologiques liées à l'infection par le VIH (cytopénies, pancytopénies) sont observées chez plus de 90 % des patients au stade de SIDA. La fréquence importante et la diversité de ces hémopathies suggèrent une atteinte générale de l'hématopoïèse.

Bien que la représentation et la proportion des différentes sous populations de cellules CD34+ médullaires n'apparaissent pas affectées au cours de l'infection du macaque par le SIVmac251, on observe, dès la primo-infection, un déficit clonogénique des progéniteurs les plus profonds. Nous avons montré dans le modèle de l'infection du macaque par le SIVmac251 que cette atteinte impliquait les progéniteurs des compartiments hématopoïétiques myéloïdes et lymphoïdes. En effet, le nombre de colonies observées rapporté au nombre de progéniteurs apparaît significativement diminué lors de cultures CFC et LTC-IC ; cette atteinte se traduit également par une réduction de la capacité des cellules CD34+ médullaire à générer des lymphocytes T sur stroma thymique. Ce défaut de clonogénicité ne semble pas attribuable à l'infection de ces cellules puisque l'ADN viral n'a pu être détecté dans les fractions purifiées des cellules CD34+ de la moelle osseuse ou dans les cultures qui en dérivent. Cette déficience n'a pu être corrélée de manière significative aux paramètres classiques de l'infection que sont la charge virale plasmatique et la diminution du nombre de lymphocytes T CD4+ circulants. Par ailleurs, chez les macaques infectés par le SHIV 89.6P, la baisse de la fréquence des CFC et LTC-IC n'est pas restaurée par une poly-chimiothérapie antivirale qui a cependant un impact important vis-à-vis de la charge virale plasmatique et de la décroissance des cellules T CD4+. Enfin, elle semble indépendante de la souche de virus utilisée puisque nous avons confirmé ces observations chez les macaques infectés par le SIVmac251 ou le SHIV89.6P.

Le défaut clonogénique des cellules souches hématopoïétiques issues de singes infectés n'est pas levé lors de culture dans un système exempt d'infection. Les atteintes du micro-environnement in vivo, caractérisées par l'effondrement de la structure du stroma médullaire, la présence de concentrations anormalement élevées de cytokines inhibitrices, de virus ou de protéines virales ne semblent par conséquent pas nécessaires, au maintien, in vitro, du blocage de ces progéniteurs. Un élément de régulation propre aux cellules CD34+ pourrait, par conséquent, être impliqué dans l'atteinte centrale et précoce de l'hématopoïèse observée au cours de l'infection du macaque par le SIVmac251. Une étude par RT-PCR quantitative ciblant les facteurs de transcription hématopoïétiques de cellules CD34+ de la moelle osseuse nous a permis d'observer, au cours de l'infection des macaques, une diminution significative de la quantité d'ARNm codant le Signal de Transduction et d'Activation de la Transcription 5b (stat5b). Ce déficit en ARNm Stat5b est corrélé à l'apparition et la mise en place du défaut clonogénique des progéniteurs CD34+ médullaires. Une diminution du transcrit cycline D2 a également été mis en évidence ; conséquence possible du défaut quantitatif en protéine Stat5, elle pourrait entraîner une perturbation du cycle cellulaire en phase G1/S et ainsi participer au déficit clonogénique des progéniteurs CD34+ issus de macaques infectés. En ce sens, nous avons récemment démontré, que le retard de différenciation des progéniteurs hématopoïétiques médullaires, issus de macaques infectés, était lié à une augmentation de la proportion des cellules en phase G0 et/ou G1.

La détérioration de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse pourrait contribuer aux hémopathies associées aux infections VIH/SIV, à la lymphopénie T et au retard de restauration hématologique et immunologique observés chez les patients dont la charge virale est contrôlée par tri-thérapie. La caractérisation des mécanismes moléculaires conduisant à la mise en place du défaut clonogénique permettra d'envisager des stratégies de prévention et/ou d'inhibition de l'atteinte hématopoïétique.



## Notes

## Modification de l'Infection par SIVmac251 après Vaccination ADN du Macaque Rhesus Indien

Philippe Lena\*, Mike McChesney, Murray Gardner, Gary Rhodes.

University of California at Davis, CA 95616. Subventionné par le Contrat DAMD17-94-J4436 et le Grant AI42608.

Nous avons initialement évalué l'influence de la voie d'administration, du volume d'inoculation et de la quantité inoculé de plasmides exprimant des antigènes modèles sur la réponse immune humorale (Ac) et cytotoxique (CTL) chez 9 macaques Rhesus d'origine indienne. A l'inverse de la voie intramusculaire (IM), la voie intra-dermique (ID) a permis d'induire une réponse CTL sans Ac détectables contre l'hémagglutinine du virus Influenza. Nous avons ensuite vacciné par la voie ID 16 macaques Rhesus indiens juvéniles avec des plasmides exprimant l'enveloppe du SIV (SIV env). Quatre de ces macaques ont aussi reçu un ADN proviral non infectieux exprimant les gènes structuraux du SIV. Un autre groupe de 4 animaux a reçu la protéine d'enveloppe recombinante (recEnv) en rappel. Les 16 singes ont démontré une réponse cellulaire T proliférative ou CTL contre SIV env. De nouveau, les Ac anti-SIV sont restés indétectables, à l'exception du groupe ayant reçu le rappel par la protéine recEnv. Nous avons suivi l'évolution de la virémie et des signes cliniques après épreuve virulente orale avec la souche hypervirulente SIVmac251. Les 16 animaux immunisés, ainsi que les contrôles naïfs, ont été infectés selon les résultats d'isolement viral ou de PCR à partir de PBMC. Le groupe de 4 macaques rappelés avec recEnv a montré des charges virales supérieures et a progressé vers la maladie en moins de 5 mois. Parmi les 12 macaques ayant reçu uniquement de l'ADN, 5 animaux ont contrôlé la virémie plasmatique. Chez trois macaques la virémie plasmatique est restée indétectable ou transitoire et faible sur une période d'observation de 2 ans. Chez deux autres singes la virémie plasmatique, initialement forte, s'est réduite de façon exponentielle jusqu'à devenir indétectable 5 mois après infection. Les signes cliniques ont été retardés jusqu'à 2 ans après épreuve virulente chez certains de ces singes d'origine indienne. Dans le groupe ayant reçu les plasmides SIV env et l'ADN proviral, 3 des 4 animaux ont survécu plus de 2 ans. Parmi les corrélats immuns étudiés avant l'épreuve virulente, la sécrétion in vitro de la b-Chemokine RANTES s'est avéré le meilleur marqueur du retard de la maladie. Nos résultats ont des implications pour la conception, la mise en œuvre et le suivi des vaccins anti-VIH.



## Notes

## Transmission de la mère à l'enfant du virus SIVmnd-1 chez le mandrillus sphinx

A. Mouinga Ondeme<sup>1</sup>, R. Onanga<sup>1</sup>, S. Souquiere<sup>1</sup>, M. Makuwa<sup>1</sup>, O. Bourry<sup>2</sup>, I. Pandrea<sup>1</sup>, P. Rouquet<sup>2</sup>, P. Roques<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Virologie

Centre de Primatologie, Centre International de Recherches Médicales, Franceville, Gabon

Les singes mandrills sont naturellement infectés par le virus SIVmnd-1. Les mécanismes de la persistance du virus au sein de la population sauvage pourraient inclure sa transmission verticale, comme observée dans la colonie des mandrills en semi-liberté du CIRMF. Nous présentons ici des données sur la transmissibilité du virus et SIVmnd-1 in utero et par le lait et les mécanismes et les moments de la transmission. Méthodes. Sept femelles mandrills ont été infectées avec du plasma contenant 300 TCDI<sub>50</sub> de SIVmnd-1 le jour suivant la naissance (groupe par le lait). Quatre femelles ont été infectées par la même dose à la fin du quatrième mois de grossesse (groupe in utero). Le sang des mères et des petits a été collecté aux jours 0, 7, 10, 14, 21, 28, 60, 90 et 180 après infection. Le lait a été collecté aux mêmes dates que le sang. La réplication virale a été mesurée par RT-PCR en temps réel. Les populations lymphocytaires ont été suivies par cytométrie de flux. Les anticorps anti-SIVmnd-1 ont été détectés par ELISA et WB et titré avec des peptides de la V3 et de la gp36 de SIVmnd-1. L'identité et la diversité des différents isolats de virus ont été analysées par Hetero-duplex Mobility Assay spécifique du SIVmnd-1. (Mnd-1 HMA). Résultats. Chez les mères, il n'a jamais été observé des cas de fièvre ni l'augmentation de la taille des ganglions. La virémie plasmatique atteint un pic entre les jours 7 à 10 ( $2 \times 10^6$ - $4 \times 10^8$  RNA/ml), puis diminue de 10-1000 fois comme chez les mandrills naturellement infectés. Le nombre et le pourcentage des cellules CD4<sup>+</sup> a diminué légèrement lors de la primo-infection (5-10%). Du virus libre était présent dans le lait ( $4,7$ - $5,6 \times 10^5$  RNA/ml). 3 petits sur 4 étaient infectés dans le groupe in utero dès la naissance et 1 sur 6 petits dans le groupe par le lait, mais six mois après la naissance. Le HMA Mnd-1 montre la sélection des clones viraux de la mère qui sont transmis par voie in utero ou par le lait. Conclusions : Le virus SIVmnd-1 se réplique à très fort taux chez les femelles mandrills et peut être transmis in utero aux petits sans induire de pathologie. En revanche, malgré une charge virale élevée dans le lait la transmission par l'allaitement est très retardée et ne peut être objectivée qu'à la fin de la période d'allaitement. Ces caractères sont tout à fait similaires à ceux de la transmission « verticale » dans l'espèce humaine.



## Notes

## Rôle protecteur des lymphocytes T gamma delta dans l'infection à *Plasmodium falciparum*

S.Loizon<sup>1</sup>, H.Contamin<sup>1,2\*</sup>, E.Bourreau<sup>2</sup>, J.C.Michel<sup>1,2</sup>, O.Puijalon<sup>1</sup>, C.Behr<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, URA CNRS 2581, Institut Pasteur, France

<sup>2</sup>Unité d'immunologie Parasitaire et Centre de Primatologie, Institut Pasteur de la Guyane, France

\* Adresse actuelle : Unité de Biologie des infections virales émergentes, Institut Pasteur, Laboratoire de haute sécurité « P4 –Jean-Mérieux », Lyon, France

Le Saimiri est utilisé depuis plus de 30 ans comme hôte expérimental pour certains agents infectieux et il constitue un modèle de choix pour la recherche sur le paludisme. En effet, ce singe appartient aux rares espèces animales susceptibles à *Plasmodium falciparum* et à *Plasmodium vivax*, les deux agents pathogènes majeurs pour l'homme. En comparaison avec d'autres primates également susceptibles à *P.falciparum*, le Saimiri présente l'avantage de se reproduire en captivité et d'être facilement manipulable. Récemment, nous avons développé un ensemble de réactifs permettant des études immunologiques approfondies. Grâce à ces outils désormais disponibles, il est maintenant possible d'analyser les réponses immunes associées à l'accès palustre dans ce modèle. Les lymphocytes T Vgamma9Vdelta2 qui n'existent que chez les primates, sont retrouvés augmentés en nombre et en pourcentage au cours de l'accès palustre chez l'homme. Ces cellules sont spécifiques de phosphoantigènes produits par de nombreux micro-organismes dont *P. falciparum*, mais leur fonction reste encore mal comprise. Nous avons entrepris l'étude de cette sous-population cellulaire chez le Saimiri infecté par les stades sanguins de *P.falciparum*. Nous montrons que cette sous-population lymphocytaire est détectée chez le Saimiri et qu'elle possède une réactivité aux phosphoantigènes similaire à celle des cellules humaines correspondantes. Des études cinétiques chez des singes impaludés, révèlent une activation précoce de ces cellules dès le 6ème jour de l'infection, précédant d'une dizaine de jours l'activation des lymphocytes TCD4+. Nous observons également une forte augmentation du nombre et du pourcentage de ces lymphocytes T Vgamma 9 dont le maximum coïncide avec le début de la phase de clairance parasitaire. De façon intéressante, nous avons montré que ces cellules exercent in vitro une activité parasiticide et qu'elles sont une source de cytokine pro-inflammatoires. L'ensemble de ces observations sont des arguments forts en faveur d'un rôle de ces cellules T Vgamma 9 dans le contrôle de la parasitémie.



## Notes



## Evaluations immunotoxicologiques sur le singe

Françoise Horand

MDS Pharma Services – Les Oncins – 69210 St Germain sur L'Arbresle

L'immunotoxicologie fait partie des évaluations précliniques qui peuvent être menées au cours du développement d'un produit pharmaceutique. Le but est de vérifier que le produit concerné n'interagit pas avec les fonctions immunitaires, pouvant être à l'origine d'effets immunosuppresseurs, immunostimulants, allergiques ou encore auto-immunitaires chez l'animal traité.

Différentes méthodes immunotoxicologiques in vivo ou in vitro ont été développées chez le singe afin de détecter d'éventuelles modifications de l'activité immunitaire. L'histologie des principaux organes lymphoïdes (rate, thymus, moelle osseuse, ganglions) correspond au minimum requis par les autorités, mais ne permet pas toujours d'affirmer que le produit n'interfère pas avec les fonctions immunitaires. Des méthodes plus spécifiques peuvent être réalisées dont le but principal est d'évaluer le potentiel immunosuppresseur d'un produit. Les tests immunologiques développés chez le singe sont nombreux et portent sur les différents mécanismes de la réponse immunitaire : réponse innée (activité cytotoxique des cellules NK, exploration de la phagocytose) ou réponse spécifique à médiation humorale (dosages ELISA des immunoglobulines totales (IgG, IgM, IgA) ou des anticorps spécifiques à la KLH) ou cellulaire (analyse des sous-populations lymphocytaires, test d'hypersensibilité retardée à l'anatoxine tétanique, prolifération lymphocytaire, analyse des cytokines). Il est également possible d'explorer les mécanismes allergiques ou auto-immuns bien que les tests disponibles soient actuellement peu nombreux (dosages de IgE, ou des anticorps anti-ADN par exemple). En conclusion, le singe (*Cynomolgus* ou Rhésus) est un bon modèle d'évaluation des effets immunotoxicologiques et bien que les laboratoires sont encore confrontés à des problèmes de disponibilité de réactifs spécifiques, de plus en plus de fournisseurs développent des kits ou anticorps spécifiques pour cette espèce.



## Notes

## Transfert et régulation d'un gène rapporteur dans le muscle squelettique de primate

Pierre Chenuaud

INSERM U649 – CHU Hôtel Dieu – 30, Bd Jean MONNET – 44035 NANTES CEDEX 01

Nos travaux utilisent le macaque fascicularis comme modèle pré-clinique en transfert de gène. Nous avons évalué l'efficacité et la persistance du transfert de gène dans le muscle squelettique au moyen d'un vecteur viral dérivé de l'Adeno-Associated Virus (AAV). L'utilisation in vivo de vecteurs AAV recombinants (AAVr) dans des modèles petits et gros animaux a montré que le transfert de gène était efficace et stable dans de nombreux organes comme le muscle, le foie, le poumon, le système nerveux central et la rétine. Le développement récent de nouveaux sérotypes permet d'améliorer l'efficacité du transfert de gène en fonction de l'organe cible. Dans l'optique d'utiliser des gènes thérapeutiques en application clinique, il est indispensable de pouvoir contrôler l'expression du transgène, de manière à réguler la quantité de protéine sécrétée pour, d'une part, la maintenir dans une fenêtre thérapeutique et, d'autre part, interrompre l'expression du transgène pour mettre un terme provisoire ou définitif au traitement.

Nous avons injecté des vecteurs de sérotypes 1 et 2 dans le muscle tibial crânial, véhiculant l'ADN complémentaire (ADNc) de l'érythropoïétine (Epo) homologue utilisé comme gène rapporteur, placé sous le contrôle du système inductible Tet-On. Ce système repose sur l'utilisation d'un transactivateur (rtTA) qui induit l'expression du transgène en présence d'inducteur (Doxycycline). La sécrétion d'Epo a été induite par des injections intraveineuses quotidiennes de doxycycline, sur 5 jours, répétées toutes les 5 semaines. Toutefois, après trois ou quatre cycles d'induction, la plupart des animaux développent une réponse humorale et cellulaire contre le rtTA et l'expression du transgène ne persiste pas. De plus, la surexpression d'Epo par le muscle s'accompagne d'effets secondaires ; deux primates parmi les huit utilisés ont développé une anémie auto-immune, avec apparition d'anticorps dirigés contre l'Epo endogène. Le développement de l'anémie semble corrélé aux taux d'Epo sécrétés et la protéine produite par le muscle présente un profil de migration en Isoelectric focusing différent de l'Epo endogène. Cette observation est unique en transfert de gène et doit susciter des questions quant à la surexpression d'une protéine thérapeutique par un organe ectopique.



## Notes

## Réseau de surveillance des mortalités animales au Gabon et en République du Congo : résultats et implications dans la prévention des épidémies humaines de Fièvre Hémorragique à Virus Ebola

Pierre Rouquet<sup>1</sup>, Jean-Marc Froment<sup>2</sup>, Magdalena Bermejo<sup>2</sup>, Annelisa Killbourne<sup>3</sup>, William Karesh<sup>3</sup>, Olivier Bourry<sup>1</sup>, Pierre E. Rollin<sup>4</sup> et Eric M. Leroy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centre International de Recherches Médicales de Franceville, <sup>2</sup>ECOFAC, <sup>3</sup>Wildlife Conservation Society,

<sup>4</sup>Center for Disease Control and Prevention, <sup>5</sup>Institut de Recherche pour le Développement U034.

Au cours des 3 dernières années, 5 épidémies de Fièvre Hémorragique à Virus Ebola (FHVE) se sont produites dans la zone forestière qui s'étend entre le Nord-est du Gabon et l'Ouest de la République du Congo. Tous les foyers humains ont résulté de la manipulation de carcasses infectées d'animaux sauvages (principalement gorilles, mais aussi chimpanzés et céphalophes). Après la première épidémie (Mekambo, décembre 2001) nous avons décidé de créer un réseau de surveillance des mortalités animales en collaboration avec le Ministère des Eaux et Forêts et les organismes de conservation de faune sauvage (ECOFAC-WCS-WWF). Le but de ce réseau étant de prédire et même de prévenir les épidémies de FHVE chez l'homme.

Depuis décembre 2001, 95 carcasses d'animaux sauvages ont été trouvées sur un secteur de 15 000 Km<sup>2</sup> et parmi celles-ci 65 cadavres de grands singes. Dans cette vaste zone de forêts inhabitées des centaines d'autres animaux pourraient aussi être morts de façon inaperçue. Vingt-trois carcasses de gorille, chimpanzé et céphalophe ont été prélevées et analysées au laboratoire P4 du CIRMF. Dix gorilles, 3 chimpanzés et un céphalophe se sont révélés positifs pour le virus Ebola. Ces manifestations ont causé un déclin rapide et dramatique des populations sauvages de grands singes au Gabon et en République du Congo au cours des années 2001 à 2003. Un recensement des animaux sauvages dans le sanctuaire de Lossi (320 Km<sup>2</sup>) avant et après l'épidémie de Kelle (2003) a indiqué une chute des indices de présence de 50 % pour les gorilles et les céphalophes et de 88% pour les chimpanzés entre octobre 2002 et mars 2003.

La lutte contre ces épidémies chez les grands singes est aujourd'hui un grand défi. Elle devra se concentrer sur la recherche du réservoir du virus Ebola, une meilleure compréhension des conditions favorisant l'apparition des épidémies et éventuellement sur la mise en place d'un programme de vaccination.



## Notes

## Infection asymptomatique de longue durée avec une souche virulente de SIVsm dans un groupe de *Macaca nemestrina* – S’agirait-il d’une nouvelle variante de SIV ?

C. Coulibaly<sup>1</sup>, J.C. Plantier<sup>2</sup>, J. Seidl<sup>1</sup>, M. Toerner<sup>1</sup>, E. Seibold<sup>3</sup>, S. Norley<sup>3</sup>, R. Plesker<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, RFA

<sup>2</sup> Unité de virologie, Hôpital C. Nicolle, CHU Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France

<sup>3</sup> Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin

Le SIV (Simian Immunodeficiency Virus) est apparenté aux HIV1 et HIV2 (virus de l’immunodéficience humaine, type 1 et 2). Contrairement aux singes d’Afrique qui sont porteurs naturels et sains de SIV, les macaques peuvent développer, suite à une infection expérimentale ou après contact avec des animaux infectés, des symptômes similaires au SIDA chez l’homme. Nous traitons ici de l’infection asymptomatique d’une famille de *nemestrina* avec la souche SIVsm PBJ14, qui provoque des symptômes aigus et fatals chez ces singes. Il y a 9 ans, 2 *nemestrina* furent infectés avec la souche SIVsm PBJ14. Les animaux développèrent des symptômes cliniques aigus et furent euthanasiés les 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> jours après l’infection. Une *nemestrina* femelle alors âgée de 2 ans était gardée dans la même pièce, mais sans contact direct avec les animaux infectés. Cette femelle fut pourtant testée SIVsm séropositive 9 ans plus tard. Son conjoint mâle, âgé de 11 ans, et leur fils adulte de 7 ans se sont également avérés SIV séropositifs. Les 2 autres enfants, âgés de 2 et 4 ans, étaient quant à eux séronégatifs. Les animaux infectés sont restés asymptomatiques.

Le virus isolé sur l’animal suspecté d’être à l’origine de l’infection du groupe fut l’objet d’analyses moléculaires. Les résultats obtenus montrent que ce virus est génétiquement plus éloigné du SIVsm, qui est supposé avoir été la cause de l’infection du groupe, et plus proche du SIVmac, appartenant à la même lignée phylogénique.

Les analyses se poursuivent actuellement en vue d’une meilleure caractérisation du virus.



## Notes





## Primates non humains et maladies émergentes

Vincent Deubel

Institut Pasteur

La majeure partie des maladies émergentes des 20 dernières années est due à des pathogènes qui circulent dans la faune sauvage et qui infectent l'homme, soit directement, soit par l'intermédiaire d'animaux domestiques ou d'élevage. Dans le premier cas, on parle d'animaux réservoirs, dans le second d'animaux intermédiaires ou amplificateurs. Parmi les animaux potentiellement infectés par des virus transmissibles à l'homme, les oiseaux ou les volailles (grippe), les arthropodes (arbovirus), les rongeurs (fièvres hémorragiques), les chauves-souris (encéphalites), ou les porcs (grippe, Nipah) sont des vecteurs qui ont été décrits dans la nature ou étudiés expérimentalement.

Les singes, du fait de leur parenté physiologique et génétique avec l'homme, représentent une source non négligeable de virus pathogènes pour l'espèce humaine. Les virus identifiés chez les primates et pathogènes pour l'homme qui ont émergé ces 20 dernières années et potentiellement responsables de fièvres hémorragiques (fièvre jaune, dengue, Ebola-Marburg), du SIDA, de l'herpès, de la variole du singe. Ces animaux qui montrent des symptômes parfois similaires à ceux rencontrés chez l'homme sont également en danger et l'étude de ces maladies virales sert également à préserver leur espèce.

L'écologie et les circonstances de transmission des virus des primates non humains à l'homme, l'évolution des virus qui accompagne leur transmission inter-espèces des virus, les moyens de diagnostic précoces et les mesures de préventions ou de traitement, seront abordés au cours de la présentation, tant du point de vue de la santé publique que de la conservation des populations de primates.





## PROGRAMME DES ATELIERS



## Analyse génétique de la colonie de singes écureuil du centre de primatologie de l'Institut Pasteur de la Guyane: mise en place de programmes rationnels de croisement des animaux

Sandra Lacôte<sup>1, 2</sup>, Anne Lavergne<sup>1</sup> et Hugues Contamin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Primatologie de l'Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne Guyane.

<sup>2</sup>Laboratoire de Haute Sécurité «P4-Jean Mérieux », Lyon Gerland

Le centre de primatologie de l'Institut Pasteur de la Guyane (CP-IPG) est le centre le plus important au monde qui élève des singes écureuils destinés à la recherche biomédicale (dans le domaine des maladies infectieuses comme le paludisme et les maladies émergentes mais aussi des maladies neurodégénératives et accoutumance aux drogues). Afin d'utiliser des animaux bien caractérisés dans les protocoles expérimentaux, une connaissance du fonds génétique est souhaitable.

Le genre *Saimiri* (Cébidés) regroupe un grand nombre d'espèces et de sous-espèces, qui montre une large plasticité morphologique. L'analyse génétique est rendue difficile par l'absence de consensus sur les différentes classifications proposées, mais aussi par le manque de marqueurs moléculaires disponibles pour l'étude du genre *Saimiri*. Le but de l'étude était : i) de développer des outils de typage génétique spécifique du taxon ii) d'analyser la structure génétique de cette colonie et iii) de mettre en place des programmes rationnels de croisement des animaux.

Dans un premier temps, nous avons étudié le marqueur mitochondrial, cytochrome b sur des individus d'origine sauvage et des individus captifs. Onze haplotypes répartis en 3 clades, correspondant aux espèces, *S. boliviensis*, *S. sciureus* et *S. collinsi*, ont été identifiés.

Dans un second temps, nous avons analysé le polymorphisme génétique des singes-écureuils de l'élevage à l'aide de 3 marqueurs nucléaires microsatellites. Cette analyse confirme la différenciation entre les individus boliviens et le groupe formé par les individus brésiliens et guyanais et permet de mettre en évidence des hybrides entre ces 2 groupes.

D'autre part, l'analyse des 3 marqueurs microsatellites, d'un échantillon représentatif d'individus de chaque génération présente dans la colonie (F0 à F4) ne montre aucun déficit en hétérozygotes. Cela indique d'une part que le nombre d'animaux fondateurs de la colonie était suffisant (=taille critique minimale) et d'autre part que la politique de croisement menée depuis ces 20 dernières années est satisfaisante.

La disponibilité de ces outils permet d'envisager la composition de groupes expérimentaux homogènes d'animaux homozygotes mais aussi hybrides et d'améliorer les programmes de croisements.

Lavergne A., Catzeflis F., Lacôte S, Barnaud A., Bordier, M., Mercereau-Pujalon O. and Contamin H. Genetic analysis of the *Saimiri* breeding colony of the Pasteur Institute (French Guiana) : development of a molecular typing method using a combination of nuclear and mitochondrial DNA markers. *Journal of Medical Primatology*. 2003; 32: 330-340



## Notes



## Anomalies de la formule sanguine dans une population de babouins issus d'élevage et entrant en protocole expérimental: origines ? Conséquences ?

H. Rose

Résumé non disponible

Notes



## Notes





*Atelier 1 - Gestion des populations captives : Standardisations sanitaire et génétique*

## Les marqueurs génétiques des primates du CdP de Strasbourg

F. Wanert / H. Gacho-Neveu

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 1 - Gestion des populations captives : Standardisations sanitaire et génétique*

## Gestion génétique des élevages: que tirer de l'expérience des élevages de rongeurs de laboratoire ?

P. Hardy

Résumé non disponible

Notes



## Notes

## Exemple d'une population captive en fort développement: gestions génétique et sanitaires des infections asymptomatiques

Michel de Clavière\*, Eric Bestel\*\* et Gérald de Senneville\*\*

\* 25, rue du Mont d'Or 69450 St Cyr au Mont d'Or

\*\* Noveprim, Harbour Front Building, John Kennedy Street, Port Louis, Ile Maurice

La colonie de macaques cynomolgus vivant sur l'île Maurice était réputée indemne d'herpès B. C'est pourquoi l'élevage Noveprim a été créé en 1990, sous le nom de CRP (Centre de Recherches Primatologiques) pour produire, en élevage fermé, à partir de cette colonie, des cynomolgus SPF destinés à la recherche biomédicale.

Des prélèvements ont été effectués chaque année dans la colonie sauvage pour grossir le nombre des reproducteurs de l'élevage et des petits de génération F1 ont été gardés pour produire la génération F2. Les reproducteurs sont hébergés en volières extérieures comprenant chacune 30 à 40 femelles et 2 mâles. Les petits sont sevrés entre 10 et 12 mois d'âge. Ils sont exportés à partir d'un âge de 22 à 24 mois.

Sur l'île Maurice, Noveprim dispose d'un site d'acclimatation des animaux de capture et de 4 unités de production, comprenant chacune 1500 à 1600 femelles, et réparties sur 3 sites géographiquement séparés. Une 5<sup>ième</sup> unité est en cours de construction. De plus, Noveprim dispose de 2 sites de quarantaine : l'un sert à quarantainer les futures reproducteurs venant de la colonie sauvage et l'autre permet de quarantainer les animaux avant leur exportation.



## Notes

## Infection latente du singe écureuil par *Mycoplasma kahaneii* : interactions avec le paludisme expérimental à *Plasmodium falciparum*

Jean-claude Michel\* et Hugues Contamin

\* Unité d'Immunologie Moléculaire des parasites, URA 2581, Institut Pasteur, 25 rue du Dr. ROUX, 75015 PARIS

Dans le cadre des recherches pour la mise au point d'un vaccin contre le paludisme à *P. falciparum*, l'Institut Pasteur a développé dans les années 80 un modèle primate qui utilise le singe écureuil (*Saimiri sciureus*). A cet effet une colonie de *Saimiris* constituée d'animaux sauvages en provenance du plateau des Guyanes a été mise en place à l'Institut Pasteur de la Guyane. Dès cette époque nous avons constaté chez ces animaux l'émergence fréquente d'une hémobartonellose suite à la splénectomie. Etant donné l'interférence possible de ce pathogène sur le cours de l'infection palustre (comme cela avait été démontré pour les plasmodies de Muridés dans les années 50) plusieurs années durant une antibiothérapie préventive à l'oxytétracycline a été administrée aux *Saimiris* devant faire l'objet d'une splénectomie en vue de leur impaludation [1]. Beaucoup plus tard dans les années 1992 nous avons constaté que suite à la splénectomie 75% des *Saimiris* nés en captivité développaient une hémobartonellose. Par ailleurs nous avons mis en évidence une interaction compétitive entre l'hémobartonellose consécutive à la splénectomie et le cours de l'infection expérimentale à *Plasmodium falciparum* [2]. Suite à ce constat et devant l'effet limité de l'oxytétracycline sur nous avons testé et montré l'efficacité d'un dérivé organique arsenié (neoarsphenamine) dans le traitement préventif et curatif de l'hémobartonellose chez le *Saimiri* [3]. Enfin le séquençage des gènes 16S ARN ribosomal de ce procaryote a montré son appartenance aux mycoplasmes hémotrophes, un groupe récemment identifié qui parasite la surface des érythrocytes d'une grande variété d'hôtes vertébrés [4].

En conclusion, le contrôle de la présence d'une hémomycoplasmose chez le *Saimiri* utilisé comme hôte expérimental du paludisme à *P. falciparum* est un préalable à son utilisation pour l'évaluation de candidats vaccins contre ce parasite.

N. B. Les procaryotes du genre *Haemobartonella* et *Eperythrozoon* anciennement considérés comme des Rickettsies (ordre des Rickettsiales) sont actuellement transférés dans le groupe des mycoplasmes hémotropes qui parasitent la surface des érythrocytes d'une grande variété d'hôtes vertébrés.

Pour ce qui concerne les singes l'infection par des mycoplasmes hémotropes (ex *Hemobartonella* ou *Eperythrozoon*) a été rapportée chez différentes espèces telles que : *Saimiri sciureus* (Aikawa et Nussensweig, 1972; Adams, 1984)

*Pseudocebus appella* (Pessoa et Prado, 1927)

*Aotus trivirgatus* (Peters et al, 1974)

*Macaca mulatta* (Peters, 1974 ; Jensen, 1980)

*Macaca fascicularis* (Dillberger et al, 1994)

[1]. Roussilhon C ; Fandeur T ; Dedet J-P. Long-term protection of squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*) against *Plasmodium falciparum* challenge inoculations after various time intervals. *Parasitology research* 1988, 75, 118-122.

[2]. Contamin H & Michel J-C. *Haemobartonellosis* in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*) : Antagonism between *Haemobartonella* sp. and experimental *Plasmodium falciparum* malaria. *Experimental Parasitology* 1999, 91, 297-305.

[3]. Michel J-C ; de Thoisy B ; Contamin H. Chemotherapy of haemobartonellosis in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Medical Primatology* 2000, 29, 85-87.

[4]. Neimark H ; Barnaud A ; Gounon P ; Michel J-C ; Contamin H. The putative haemobartonella that influences *Plasmodium falciparum* parasitaemia in squirrel monkeys is a haemotropic mycoplasma. *Microbes and Infection* 2002, 4, 693-698.



## Notes





## Problèmes posés par les primates non humains infectés par des Spumavirus

F. Hérodin

Résumé non disponible

Notes



## Notes



## Stress et amibiases digestives

P. Lainée

Résumé non disponible

Notes



## Notes



## Infection par le VIH: nécessité d'une utilisation rationnelle des modèles primates et standardisation des méthodes expérimentales

R. Legrand

Résumé non disponible

Notes



## Notes

## Détection des lymphocytes T spécifiques chez les primates : Acquis et perspectives

Patrice M. Dubois

ImmunoVacc Consulting  
49, Rue Col. Chaltin - 1180 Bruxelles - Belgique  
Tél : 32 2 374 0544  
e-mail : pmdubois@tiscali.be

Les réponses cellulaires T jouent un rôle important dans l'élimination et le contrôle des pathogènes intracellulaires. La détection de réponses T spécifiques constitue donc une étape essentielle à la compréhension des mécanismes de protection, à l'identification d'antigènes et à l'évaluation d'approches vaccinales. Chez les primates, la détection de réponses T devrait fournir des informations sur la fréquence, les capacités fonctionnelles et le phénotype des lymphocytes T spécifiques *in vivo*. Parmi les méthodes éprouvées, la lympho-prolifération et le test d'activité CTL *in vitro* ne fournissent pas d'information sur la fréquence et les capacités fonctionnelles des lymphocytes T *in vivo*. Par contre, le développement de la technique Elispot a permis une analyse de la fréquence et de certaines capacités fonctionnelles des cellules T spécifiques. Néanmoins, bien qu'étant très sensible, cette méthode ne fournit pas de données phénotypiques.

Une nouvelle génération de tests, basés sur la cytométrie en flux, permet une analyse multiparamétrique des lymphocytes T spécifiques d'un antigène. Un bon exemple de ce type d'approche est le test ICS (Intracellular Cytokine Staining) qui consiste à détecter les cytokines dans le cytoplasme de cellules T activées *ex vivo* et permet de déterminer la fréquence, les capacités fonctionnelles ainsi que le phénotype des cellules T spécifiques de l'antigène. Ce test peut être combiné à la détection de cellules spécifiques d'un peptide grâce aux tétramères de MHC ou encore, à la détection de la molécule CD107 dont l'expression à la surface des lymphocytes T est associée à la fusion des granules de perforine/granzymes avec la membrane plasmique. La cytométrie en flux permet aussi d'évaluer l'activité cytotoxique spécifique *in vivo*. Ce test a été utilisé avec succès chez la souris et commence à être utilisé chez les primates non-humain. Les avantages de ces nouvelles techniques seront développés au cours de la présentation.



## Notes



## Apport de l'étude de l'apoptose pour la compréhension de la physiopathologie du Sida

Cumont MC, Monceaux V, Viollet L, Hurtrel B., et J. Estaquier

Unité de Physiopathologie des Infections Lentivirales

En utilisant le modèle macaque infecté par l'homologue du VIH chez le macaque, le SIVmac, nous avons entrepris une étude longitudinale au cours de la phase de primo-infection des marqueurs immunologiques et virologiques de cette pathologie. Nous avons observé que pendant les deux premières semaines de l'infection, le nombre de cellules apoptotiques dans les ganglions lymphatiques était significativement plus élevé chez les futurs progressseurs rapides que chez les futurs progressseurs lents, cette apoptose étant également corrélée au niveau de la charge virale mesurée 6 mois après infection. Nous avons aussi montré une corrélation entre le niveau d'apoptose spontanée des lymphocytes T CD4 et l'évolution future vers un SIDA, cette corrélation n'étant pas retrouvée avec le niveau d'apoptose des lymphocytes T CD8.

En conclusion, nos résultats indiquent que peu de temps après l'infection par le SIV, la dérégulation des programmes de mort cellulaire est un événement crucial dans la progression vers un SIDA. Ces travaux suggèrent également l'existence de facteurs d'hôtes qui contrôlent et régulent la survenue d'un Sida.



## Notes



## L'hématopoïèse dans le modèle du primate non humain : modes d'exploration, avantages et limites du modèle

S. Prost

Résumé non disponible

Notes



## Notes

## Outils d'explorations immunogénétiques chez le singe vert d'Afrique

M. Müller-Trutwin <sup>1</sup>, O.M. Diop <sup>2</sup>, P. Roques <sup>3,4</sup>, F. Barré-Sinoussi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de Biologie des Rétrovirus, Institut Pasteur, Paris ; <sup>2</sup> Institut Pasteur, Dakar ; <sup>3</sup> CIRMF, Gabon ; <sup>4</sup> CEA, Fontenay aux Roses.

Les singes verts d'Afrique (*C. aethiops*) sont répandus en Afrique et présents également aux Caraïbes. Toutefois, leur taxonomie n'est pas clairement définie en raison des données génétiques très limitées. Les singes verts d'Afrique sont porteurs naturels de nombreux virus (RSV, STLV, SIV,...) et d'autres pathogènes. Ils figurent parmi les primates les plus utilisés en recherche biomédicale, notamment en microbiologie (leishmaniose, SIDA, ...), mais aussi dans d'autres types de recherche, telle que celle axée sur la transplantation. De par le fait qu'ils sont légèrement plus éloignés de l'homme que le macaque ou babouin, il peut exister de limitations techniques supplémentaires. Dans le cadre de notre étude sur l'infection asymptomatique du SIV chez le singe vert, nous avons développé un grand nombre d'outils, notamment de marqueurs génétiques de l'espèce hôte, l'identification d'anticorps spécifiques de molécules exprimées par les cellules immunes permettant la définition des paramètres hématologiques, ou encore l'adaptation de méthodes d'exploration des réponses immunes humorales et cellulaires. Nous avons identifié certaines caractéristiques spécifiques des singes verts mais aussi de similitudes immunologiques avec l'homme. L'ensemble a abouti récemment à identifier une balance cytokinique induite très précocement en réponse à l'infection SIV et associée à la protection contre le SIDA. Nous envisageons aujourd'hui d'étudier les interactions entre le SIV et des composantes de l'immunité innée lors des premiers jours p.i. au niveau des ganglions. Nous participons par ailleurs à un réseau ANRS qui vise à faciliter l'accès aux informations sur les outils, à standardiser de méthodes utilisées par plusieurs équipes et au développement de nouvelles approches (puces ADN).



## Notes

## Quels outils pour l'identification et la caractérisation fonctionnelle des populations leucocytaires du Singe écureuil *Saimiri sciureus* (squirrel monkey) ?

H. Contamin<sup>1,2,\*</sup>, S. Loizon<sup>2</sup>, E. Bourreau<sup>1</sup>, JC. Michel<sup>1,2</sup>, O. Garraud<sup>3</sup>, O. Puijalon<sup>2</sup> and C. Behr<sup>2#</sup>

1. Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane Française.

2. Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, URA CNRS 2581, Institut Pasteur, Paris, # charlotte.behr@pasteur.fr

3. GIMAP-EA3064, Université Jean Monnet de Saint Etienne, Faculté de Médecine, 15 rue Ambroise Paré, France.

\* Adresse actuelle : Unité de Biologie des infections virales émergentes, Institut Pasteur, Laboratoire de haute sécurité « P4 –Jean-Mérieux », Lyon, France

Le singe *Saimiri* est un primate néo-tropical qui constitue un modèle d'intérêt dans de nombreux domaines biomédicaux notamment la neuro-endocrinologie, l'immunologie et l'infectiologie. Dans le domaine des maladies infectieuses, l'impact des résultats obtenus avec ce modèle est resté limité, du fait de l'absence d'outils immunologiques.

Dans le cadre de la collaboration étroite entre l'unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites à l'Institut Pasteur à Paris et l'Institut Pasteur de la Guyane, nous avons entrepris le criblage d'un panel d'anticorps spécifiques de molécules de différenciation leucocytaires pour permettre des études immunologiques phénotypiques et fonctionnelles par cytométrie en flux. Au cours de cette étude, nous avons mis en évidence une expression importante du récepteur FcR111 (CD16) sur 80% des lymphocytes, à l'origine de nombreux marquages non-spécifiques. Néanmoins en saturant ce récepteur lorsque c'était nécessaire, nous avons caractérisé les principales sous-populations lymphocytaires à savoir, les monocytes CD14+, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, les lymphocytes B CD20+ et les lymphocytes T gamma delta. Nous avons également déterminé la fréquence de ces populations dans le sang, la rate et les ganglions lymphatiques. Nous avons également établi les conditions pour la détection de cytokines intracellulaires en cytométrie. Enfin, nous possédons des amorces spécifiques pour toute une série de cytokines permettant l'amplification des messagers correspondants en RT-PCR en temps réel. Ces outils ajoutés à l'expertise dans les tests *in vitro* devraient permettre une meilleure utilisation de ce modèle encore très sous-exploité.



## Notes





## Le babouin, modèle d'allo et xénotransplantation, avec quels outils ?

G. Blancho

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Méthodes de capture des primates en volière : application dans les études de toxicologie

M. Jean et P. Lainée

CIT - Evreux

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Film : Quarantaine et hébergement des primates en volières

D. Roffino et M. Gregoire

MDS Pharma - Les Oncins

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche

L. Fozard

NOVARTIS Pharma - BALE

Résumé non disponible

Notes



## Notes





*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Hébergement et manipulation des primates dans un centre de recherche

E. André pour la société Hoffmann - La Roche

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Maintien et capture du singe écureuil et du babouin

R. Francioly

CNRS - Le Rousset

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Film : Quarantaine et hébergement en groupes sociaux, contention en volières : méthodes, sécurité, bien-être

C. Cahours

BIOPRIM - Bazièges

Résumé non disponible

Notes



## Notes



*Atelier 3 - Contention en volières : méthodes, sécurité, bien être*

## Hébergement et manipulation des primates en parc zoologique

P. Thivillon

ZOO de Saint-Martin la Plaine

Résumé non disponible

Notes





# LISTE DES INSCRITS

NOM	MAIL	TELEPHONE	SOCIETE	ADRESSE	VILLE	PAYS
ABDESSEMED Ali Abdelmadjid	ali-abdelmadjid.abdessemed@laposte.net			25 rue EB Cité An-Nasr	05000 BATNA	Algérie
ABED Mouna	mouna_02@yahoo.fr		ENV Algérienne	Cité Mohammadia	160000 ALGER	Algérie
ANDRE Eric	abioprim@wanadoo.fr	05 34 66 13 72	BIOPRIM	BP 18	31450 BAZIEGE	France
ANDRIEUX Bernard	bernard.andrieux@recherche.gouv.fr	01 55 55 99 55	MINISTERE DE LA RECHERCHE	1 rue Descartes	75231 PARIS CEDEX 05	France
AUTISSIER Chantal	chantal.autissier@fi.netgjs.com	01 55 72 23 14	INSTITUT RECHERCHES SERVIER	152 ch de Ronde	78290 CROISSY SUR SEINE	France
AZADIAN Pascal	pazad@club-internet.fr	01 56 59 62 41	Sté MENDEL		75008 PARIS	France
BAILLY Laurence	l.bailly@vet.lyon.fr	06 67 69 10 93	ENVL	34 av de l'hippodrome	69890 LA TOUR DE SALVAGNY	France
BAUDIER François	baudiervet@yahoo.fr	06 62 89 18 16	ENVN	2 rue de la Paix	44000 NANTES	France
BEHR Charlotte	charlotte.behr@pasteur.fr	01 40 61 35 55	INSTITUT PASTEUR	25 rue du Dr Roux	75015 PARIS	France
BLANCHER Antoine	blancher@easynet.fr	05 61 32 34 34	HOPITAL DE RANGUEIL	1 av Jean Poultes TSA 50032	31059 TOULOUSE CEDEX 9	France
BLANCHO Gilles	gilles.blancho@chu-nantes	02 40 08 33 33	CHU NANTES			France
BONNET Laurence	laurence.bonnet@mdsps.com	04 74 01 65 17	MDS PHARMA SERVICES	Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
BOUILLET Stéphane	bouddidje@yahoo.fr					
BOUJIN Christine	christine.boujin@aventis.com	01 58 93 35 84	SANOFLAVENTIS	13 quai Jules Guesde	94403 VITRY SUR SEINE	France
BOURDOISEAU Gilles	g.bourdoiseau@vet-lyon.fr	04 78 87 25 73	ENVL	1 av. Bourgelat	69280 MARCY L'ETOILE	France
BOURRY Olivier	obourry@yahoo.fr	00 241 67 70 62	CIRMF	BP 769	FRANCEVILLE	Gabon
BOURSIER Anne-Sophie	annesophieboursier@hotmail.com	06 33 68 20 03	ZOO DE DOUE	BP 105	49700 DOUE LA FONTAINE	France
CAHOURS Christophe	cbioprim@wanadoo.fr	05 34 66 13 72	BIOPRIM	BP 18	31450 BAZIEGE	France
CARAGE André	andre.carage@mdsps.com	04 74 01 63 52	MDS PHARMA SERVICES	Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
CELTON Magalie	magalie.celton@wanadoo.fr	01 48 40 90 21		1 allée de la Madeleine	93130 NOISY LE SEC	France
CHAMBRIER Pascal	pchambrier@worldcourier.fr	04 74 94 63 00	WORLDCOURIER	75 rue de Malacombe	38070 ST QUENTIN FALLAVIER	France
CHAPELAIN Amandine	amandine.chapelain@laposte.net	06 68 63 34 63	CNRS - UMR 6552	Station biologique	35380 PAIMPONT	France
CHAPOUTHIER Georges	chapout@ext.jussieu.fr	01 40 77 97 05	CNRS UMR PITIE SALPETRIERE	91 bd de l'Hôpital	75634 PARIS CEDEX 13	France
CHARNAY Christophe	christophe.charnay@aventis.com	04 37 37 98 04	AVENTIS PASTEUR	1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
CHENUAUD Pierre	pchenuaud@sante.unive-nantes.fr	02 40 08 74 90	INSERM U649 - CHU NANTES	30 bd Jean Monnet	44035 NANTES CEDEX 01	France
CHEVALEV Pascal	chepascal38@wanadoo.fr	06 09 93 89 97		Domaine du Vieux Moulin	38780 SEPTEME	France
CONTAMIN Hugues	contamin@cervi-lyon.inserm.fr	04 37 28 24 44	INSTITUT PASTEUR	21 av. Tony Garnier	69365 LYON CEDEX 07	France
COPPENS Emmanuelle	emmanuelle.coppens@aventis.com		SANOFLAVENTIS	1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
COULIBALY Cheick	couch@pei.de	00 49 610 377	PAUL ERLICH INSTITUT	Paul Ehrlich Str 51-59	63225 LANGEN	RFA
DAVID Cécile	c.david@vet-lyon.fr	06 81 60 46 78	ENVL	20 rue de Boyer	69160 TASSIN LA DEMI-LUNE	France

DE CLAVIERE Michel	claviere@aol.com	06 09 46 47 60	NOVEPRIM	25 rue du Mt d'Or	69450 ST CYR DU MONT D'OR	France
DELACHE Benoît	delache@dsvif.cea.fr	01 46 54 94 82	CEA	18 route du Panorama	92265 FONTENAY AUX ROSES	France
DERIAN Dominique	philippe.autier@libertysurf.fr	04 72 82 35 00	Jardin Zoologique Ville de Lyon	Parc de la Tête d'Or	69549 LYON CEDEX 06	France
DEUBEL Vincent	vdeubel@sibs.ac.cn ou vdeubel@cervi-lyon.inserm.fr	86 21 6384 6651	INSTITUT PASTEUR SHANGHAI	225 south Chongqing Road	SHANGHAI 20025	Chine
DIOP Ousmane	diop@pasteur.sn	04 78 48 16 55	ENVL	Le Bourg	DAKAR	Sénégal
DRAVIGNEY Laurent	l.dravigney@vet-lyon.fr	04 78 48 16 55	PARC ZOOLOGIQUE MULHOUSE	51 rue du Jardin Zoologique	69290 POLLIGNONNAY	France
DROUIN Aline	alinedrou@voila.fr	00 32 237 40 544	IMMUNO VACC CONSULTING	49 rue Colonel Chaltin	1180 UCCLE	Belgique
DUBOIS Patrice	pmdubois@tiscali.be	06 61 95 67 51	Université Tours	Villiers	37160 LA CELLE SAINT AVANT	France
DUBOSCQ Julie	julieduboscq@hotmail.com	04 42 29 45 50	CNRS	Station primatologie	13790 ROUSSET	France
DUBREUIL Guy	guy.dubreuil@primato.cnrs.fr	04 42 29 45 50	ENVT	23 ch des Capelles	31076 TOULOUSE CEDEX 03	France
DUCOS DE LAHITTE Jacques	j.ducos-de-lahitte@envt.fr	04 37 91 12 35	INSTITUT SCIENCES COGNITIVES	67 bd Pinel	69675 BRON	France
DUHAMEL Jean-René	duhamej@isc.cnrs.fr	04 74 26 46 11	MDS PHARMA SERVICES	Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
DUPERRAY Eric	eric.duperray@mdsps.com	01 45 68 89 15	SANOFI AVENTIS	1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
DUROCHER Michel	michel.durocher@aventis.com	04 91 16 43 06	INSERM/INSTITUT PASTEUR	28 rue du Dr Roux	75724 PARIS CEDEX 15	France
ESTAQUIER Jérôme	jestaqui@pasteur.fr	04 91 16 43 06	CNRS INST NEURO SCIENCES COGNIT	31 ch Joseph Aiguier	13402 MARSEILLE CEDEX 20	France
FAGOT Joël	fagot@inf.cnrs-mrs.fr	06 61 43 94 95	ENVL	93 chemin de la Brosse	69280 MARCY L'ETOILE	France
FAIVRE Sylvie	s.faire@vet-lyon.fr	03 88 35 74 17	NOVARTIS PHARMA	11 rue Humann	67000 STRASBOURG	France
FAURE Emmanuel	famille.faure.greveche@wanadoo.fr	41 (0) 61 324 54 57	NOVARTIS PHARMALABO ANIMAL SCE	WSJ-386.R.43	4002 BASEL	Suisse
FOZARD Lucy-Ann	lucy_ann.fozard@pharma.novartis.com	01 58 93 83 58	AVENTIS PASTEUR	3 digue d'Alfortville	94140 ALFORTVILLE	France
FRADIN Yvon	yvon.fradin@aventis.com	04 42 29 40 43	CNRS	Départementale 56	13790 ROUSSET	France
FRANCIOLY Richard	rfancioly@hotmail.com	01 34 65 25 01	INSERM - INRA	Bât 231 BDR CRJ INRA	78352 JOUY EN JOSAS	France
GERMAIN Guy	germain@jouy.inra.fr	32 2 627 41 43	ROYAL BELGIAN INST NAT SCIENCES	29 rue Vautier	1000 BRUXELLES	Belgique
GILLISSEN Emmanuel	emmanuel.gilissen@naturalsciences.be	04 78 87 32 17	ENVL - INRA - Contagieux	1 av. Bourgelat	69280 MARCY L'ETOILE	France
GINEYS Barbara	b.gineys@vet-lyon.fr	04 78 74 85 31	CNRS - UPR 2147	39 Ceigne Martin	69008 LYON	France
GIRARD Marc	marc.girard36@wanadoo.fr	01 43 13 56 19	MDS PHARMA SERVICES	44 rue Amiral Mouchez	75014 PARIS	France
GOMMERY Dominique	gommery@ivry.cnrs.fr	04 74 01 63 72	INSTITUT PASTEUR	Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
GREGOIRE Martial	martial.gregoire@mdsps.com	01 45 68 85 55	INSTITUT PASTEUR	25 rue du Dr Roux	75724 PARIS CEDEX 15	France
GUENET Jean-Louis	guenet@pasteur.fr					

GUITTIN Pierre	pierre.guittin@aventis.com	01 58 93 35 74	SANOFLAVENTIS	13 quai Jules Guesde	94400 VITRY SUR SEINE	France
HAMON Bernadette	bernadette.hamondepouez@aventis.com	01 58 93 83 66	SANOFLAVENTIS	3 digue d'Alfortville	94140 ALFORTVILLE	France
HARDY Patrick	p.hardy@fr.criver.com	04 74 01 69 85	CHARLES RIVER LABORATORIES	Les Oncins	69592 L'ARBRESLE CEDEX	France
HAUTH Delphine	delphine.zoo@wanadoo.fr	06 83 62 02 27	PARC ZOOLOGIQUE AMNEVILLE	1 rue du Tigre	57360 AMNEVILLE	France
HERODIN Francis	fherodin@crssa.net	04 76 63 69 33	CRSSA	24 av Maquis Gévaudan	38702 LA TRONCHE	France
HERRENSCHMIDT Nicolas	nicolas.herrenschmidt@adm-ulp.u-strasbg.fr	03 88 13 78 78	CENTRE DE PRIMATOLOGIE	Fort Foch	67207 NIEDERHAUSBERGEN	France
HO TSONG FANG Raphaël	rhotsong@pasteur.fr	01 40 61 32 65	INSTITUT PASTEUR	28 rue du Dr Roux	75724 PARIS CEDEX 15	France
HORAND Française	francoise.horand@mdsps.com	04 74 26 45 89	MDS PHARMA SERVICES	Les Onciens	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
JEAN Marc	marc.jean@citox.com	02 32 29 26 26	C.I.T.		27005 EVREUX	France
JOLY Marine	marine.joly@unive-montp2.fr	04 67 14 39 80	INSERM - EPHE - Univ Montp 2	cc 105 - Place Bataillon	34095 MONTPELLIER	France
JOURDIER Marie-Thérèse	therese-marie.jourdier@aventis.com	04 37 37 38 51	AVENTIS PASTEUR	1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
LACHAPELLE François	lachapel@ccr.jussieu.fr		BEA INSERM - FAC SALPETRIERE	91 bd de l'Hôpital	75634 PARIS CEDEX 13	France
LACOTE Sandra	lacote@cervi-lyon.inserm.fr	04 37 28 24 46	INSTITUT PASTEUR - UBIVE	159 rue Pierre Valdo	69005 LYON	France
LAINÉE Pierre	pierre.lainee@citox.com	02 32 29 26 26	C.I.T.	BP 563	27005 EVREUX	France
LATOUR Stéphanie	slatour@aol.com	06 03 82 80 81	MNHN	26 rue Claude Monet	78380 BOUGIVAL	France
LE DANTEC Mikael	ledantec@dsvidf.cea.fr	01 46 54 94 69	CEA	18 route du Panorama	92265 FONTENAY AUX ROSES	France
LE FOLL Bernard	BLeFoll@intra.nida.nih.gov	00.410 550 18 15	NATIONAL INSITUTE OF HEALTH	5500 Nathan Shock Drive	BALTIMORE, MARINELAND 21224	USA
LE GRAND Roger	roger.le-grand@cea.fr	01 46 54 87 57	CEA	18 route du Panorama	92265 FONTENAY AUX ROSES	France
LE POTTIER Maëlle			ENVL			France
LEFAUX Brice	blefaux@zoodoue.fr		ZOO DE DOUE	BP 105	49700 DOUE LA FONTAINE	France
LEFEVRE Franck	franck.lefevre@cercoc.ups-tlse.fr	05 62 17 28 00	CNRS CERCO UMR 5549	13 rte de Narbonne	31062 TOULOUSE	France
LEMAIRE Sophie			PARC PARADISIO	Rue d'Enghien 21/2	7800 HATH	Belgique
LENA Philippe	philippe.lena@laposte.net		Université Lyon 1	291 ch des Terres d'Or	69280 MARCY L'ETOILE	France
LOIZON Séverine	sloizon@pasteur.fr	01 44 38 95 50	INSTITUT PASTEUR	25 rue du Dr Roux	75015 PARIS	France
LOTH Philippe	loth@cervi-lyon.inserm.fr	04 37 28 24 40	INSTITUT PASTEUR - UBIVE	21 av. Tony Garnier	69365 LYON	France
LOUCHART Frédéric	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451
98145.451	sandrinemahe2003@yahoo.com	00 241 60 56 69	PROJET PROTECTION GORILLES	BP 583	FRANCEVILLE	Gabon
MARDON Dimitri	mbioprim@wanadoo.fr	05 34 66 13 72	BIOPRIM	BP 18	31450 BAZIEGE	France
MARTEIL Audrey	ajmarteil@hotmail.com	05 34 52 93 85		1 rue des Vignes	31840 AUSSONNE	France
MBONZO KAKULE Pierrot	mbonzo30mai@hotmail.com		LES AMIS DES BONOBOS		KINSHASA	Congo

MEHL Fanny	fannymehl@hotmail.com	06 32 34 32 32			18 rue H. Dunand	74100 VILLE LA GRAND	France
MICHAUT Sandrine	s.michaut1@hotmail.com	06 89 91 10 47	ENVL		3 rue Jean Bergeron	69290 CRAPONNE	France
MICHEL Jean-Claude	jcmichel@pasteur.fr	01 40 61 35 55	INSTITUT PASTEUR		25 rue du Dr Roux	75015 PARIS	France
MILLET Jean-Jacques	jeanjacques.millet@free.fr		Institut Paléontologie Humaine		142 rue de la Chapelière	38490 AOSTE	France
MONTAGUTELLI Xavier	xmonta@pasteur.fr		INSTITUT PASTEUR				France
MOROSAN Serban	morosan@necker.fr		INSERM PASTEUR NECKER		112 rue de la Roquette	75011 PARIS	France
MOULIN Jean-Claude	jean-claude.moulin@aventis.com	04 37 37 35 93	AVENTIS PASTEUR		1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
MULLER TRUTWIN Michaela	mmuller@pasteur.fr	01 40 61 39 69	INSTITUT PASTEUR		25 rue du Dr Roux	75015 PARIS	France
MUTTER Eric	eric.mutter@wanadoo.fr	06 88 09 74 76	PARC DE L'AUXOIS		Le Parc de l'Auxois	21350 ARNAY SOUS VITTEAUX	France
ORTIZ Katia	98145.451	98145.451			98145.451	98145.451	98145.451
98145.451	dromar79@hotmail.com				27 rue Akfadou Dabilla	02170 CHLEF	Algérie
OUNIS Abdelouhab	ouahabb@yahoo.fr				Cité 800 logements	19600 EL EULMA	Algérie
PELLETIER Magali	magali.pelletier@aventis.com	04 37 37 35 26	AVENTIS PASTEUR		1541 av. Marcel Mérieux	69280 MARCY L'ETOILE	France
PERICAT David	davidfab@free.fr		CNRS		421 chemin Capien	13360 ROQUEVAIRE	France
PEYRONEL Laurent		00 377 97 77 56 98	JARDIN ANIMALIER MONACO		Les Terrasses de Fontvielle	98000 MONACO	Monaco
PIGNOREL Mélanie	melanie.pignorel@laposte.net	06 60 15 51 17	ENVL		6 le Tupinier	69290 GREZIEU LA VARENNE	France
PISANI Claude	claudie_pisani@yahoo.co.uk	00 44 7731 957442			10 King Street, Deal	CT14 6HX KENT	U.K.
PLOUZEAU Eric	eric.plouzeau@mairie-lyon.fr	04 72 82 35 00	Jardin Zoologique Ville de Lyon		Parc de la Tête d'Or	69549 LYON CEDEX 06	France
PROST Stéphane	prost@dsvidf.cea.fr	01 46 54 94 77	CEA/FAR		18 route du Panorama	92265 FONTENAY AUX ROSES	France
QUINET Natacha	natacha_quinet@hotmail.com	00 32 496 83 42 46			8 rue du Pommier	7160 CHAPELLE LEZ HLT	Belgique
RAMANIVOSOA Beby	lalaseheno@dts.mg		FACULTE DE SCIENCES		Université de Mahajanga	MAHAJANGA 401	Madagascar
RAULT Brigitte	brigitte.rault@chups.jussieu.fr	01 40 77 81 54	INSERM BEA SALPETRIERE		91 bd de l'Hôpital	75534 PARIS CEDEX 13	France
RIEUX Eric	erieux@datasci.com		DATA SCIENCES		3 rue des Alizés	30133 LES ANGLÉS	France
ROBERT Jean-Yves	jean-yves.robert@besancon.com	03 81 87 83 09	Muséum Besançon		La Citadelle	25000 BESANCON	France
ROFFINO Daniel	daniel.roffino@mdsps.com	04 74 01 63 71	MDS PHARMA SERVICES		Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
ROMMEL Eddy	rommel.consulting@netcourrier.com	32 (0)10 81 17 07	ROMMEL CONSULTING PARTNERS		Rue de Fonteny, 12	1370 JODOIGNE	Belgique
ROUX Patrick	espaceanimalierd@free.fr	02 54 02 20 40	RESERVE HTE TOUCHE		Réserve Haute Touche	36290 OBTERRÉ	France
SENUIT Brigitte	b.senuit@mmhn.fr	01 40 79 30 10	Muséum National Histoire Naturel		8 rue Buffon	75005 PARIS	France
SILVANO Jérémy	jeremy.silvano@mdsps.com	04 74 01 63 83	MDS PHARMA SERVICES		Les Oncins	69210 ST GERMAIN S/ L'ARBRESLE	France
THIVILLON Pierre	zoo.st.martin@wanadoo.fr	04 77 75 18 68	ZOO ST MARTIN LA PLAINE		Espace Zoologique	42800 ST MARTIN LA PLAINE	France

VERCAUTEREN DRUBBEL Régine	rvercauteren@skynet.be	00 32 2 375 85 61	Université Libre de Bruxelles	62 av du Vert Chasseur	1180 BRUXELLES	Belgique
VERDIER Jean-Michel	verdier@univ-montp2.fr	04 67 14 32 91	INSERM - EPHE - Univ Montp 2	cc 105 - Place Bataillon	34095 MONTPELLIER	France
VIDAL Samuel	s.vidal@vet-lyon.fr	04 78 87 27 11	ENVL	1 av. Bourgelat	69280 MARCY L'ETOILE	France
VOGEL Marc	marc.vogel@evhr.net		PARC ZOOLOGIQUE MULHOUSE	51 rue du Jardin Zoologique	68100 MULHOUSE	France
WANERT Fanélie 98145.451	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451	98145.451
ZEGGARI Aziz	lucilewarter@yahoo.fr zeg_bazi35@yahoo.com	00 213 73 61 3816	INSTITUT PASTEUR	Cité Mouhamed Rahoidj 72	21265 TAMALOUS	France Algérie
ZERZAR Mohamed	solta82@caramail.com	00 213 035 53 14 47	Institut Vétérinaire de Batna	Cité Cadate	28200 BOU SAADA	Algérie

## REMERCIEMENTS

La Société Francophone de Primatologie remercie vivement tous les organismes et sociétés suivants pour leur soutien et leur parrainage ainsi que l'Agence Intergouvernementale de la Francophonie :



Centre de Primatologie  
de Strasbourg



Fabrications Pajon



Nous remercions particulièrement Christine Girma et Stéphane Martinot du Bureau de la Formation Professionnelle en Santé Animale et Caroline Guisen et Jérôme Nigri du Bureau des Relations Extérieures et de la Communication de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon pour leur aide logistique.