

# L'ÉCHO DES SOURIS

## Nettement moins de morts du sida grâce à la recherche Les modèles animaux y sont indispensables

Trente-trois millions de personnes infectées dans le monde, 2 millions de morts par an et quelque 2,7 millions de nouveaux cas chaque année: le bilan de propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure dramatique.

Malgré tout, l'expérience avec le virus du sida montre aussi ce que la recherche médicale est capable d'accomplir en un court laps de temps. Alors qu'avant le lancement du premier médicament anti-VIH en 1987 les personnes infectées avaient une espérance de vie d'environ 1 an, elles peuvent aujourd'hui être traitées comme des malades chroniques – du moins dans les pays aux systèmes de santé financièrement solides – à l'aide d'une grande variété de médicaments.

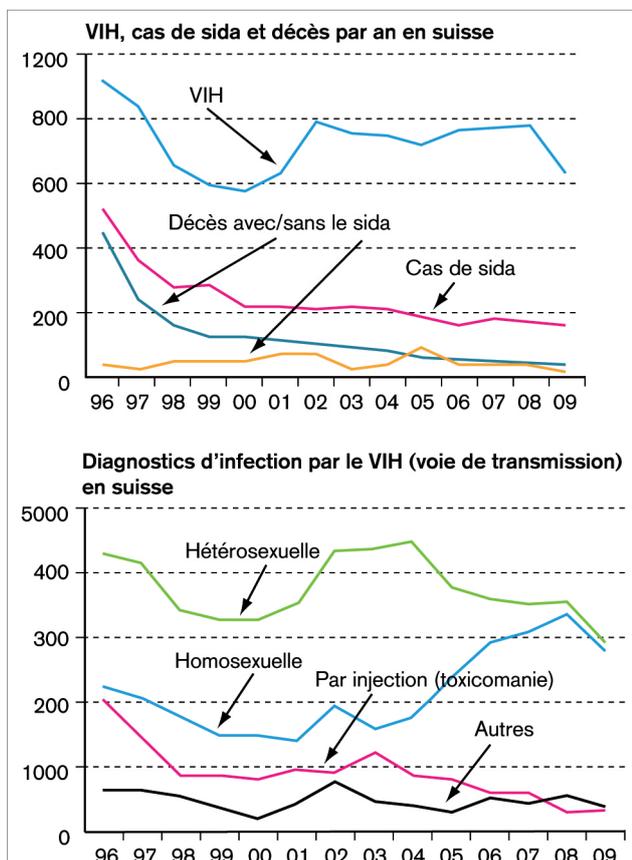


Fig. 1: Statistiques OFSP

### Les recherches doivent se poursuivre

Le virus du sida, découvert au début des années 1980, est plus tenace qu'il n'en a l'air: il paralyse de manière inouïe les défenses immunitaires dont le rôle est justement de supprimer les agents pathogènes.

Les recherches sur les effets précis dans le corps humain de ce virus prompt aux mutations doivent se poursuivre pour pouvoir élaborer un jour un vaccin protecteur, voire guérir la maladie et chasser définitivement les virions de l'organisme – ce où tous les traitements ont échoué jusqu'à présent.

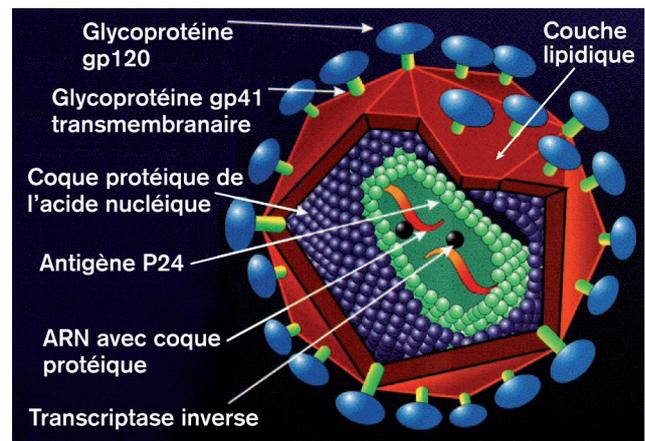


Fig. 2: Modèle de VIH

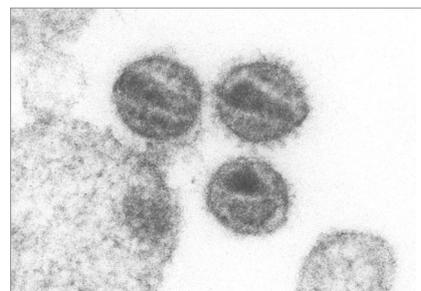


Fig. 3: Virions juste après leur libération par des cellules humaines

### **Les modèles animaux sont indispensables dans la recherche fondamentale en virologie**

On peut concevoir la recherche sur le VIH comme la reconstitution d'un immense puzzle: l'obtention de l'image complète dépend de la combinaison de divers axes de recherche et méthodes. Les évaluations chez les patients sont ici tout aussi importantes que les études sur des cultures cellulaires et l'expérimentation avec différents modèles animaux. «La recherche fondamentale en virologie est impossible sans les modèles animaux», a déclaré Roberto Speck, médecin et chercheur spécialiste du VIH, à la *Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene* de Zurich.

Certes, on pourrait aussi apprendre beaucoup de choses sur la multiplication du virus et l'interaction avec des éléments constitutifs de la cellule hôte en étudiant des cultures cellulaires, mais comme l'a souligné Roberto Speck, c'est dans les tissus et les organes que se déroule la «vraie vie» – et donc les mécanismes de l'infection virale – à travers l'action conjuguée de différents types de cellules. Dans le cas du sida, il est logique de mener des études chez le singe puisque l'agent pathogène est un virus initialement transmis à l'homme par des chimpanzés africains. De nombreuses espèces de primates sont des porteurs naturels d'un virus étroitement apparenté au VIH, le virus de l'immunodéficience simienne (VIS); pourtant, les animaux ne présentent aucun signe de maladie.

### **Les études chez le macaque ont apporté d'importantes connaissances**

On a découvert vers le milieu des années 1980 que l'infection à VIS induisait chez un hôte non naturel, par exemple le macaque, une maladie similaire au sida. L'année dernière, une enquête de la revue scientifique *Nature* a révélé que la grande majorité

des chercheurs spécialistes du VIH juge le «modèle macaque» indispensable – également à long terme – pour l'étude de l'évolution de la maladie et la mise au point d'éventuels vaccins candidats ou microbicides vaginaux. Comme l'a expliqué Thomas Klimkait de l'Institut de microbiologie médicale de l'université de Bâle, ce n'est pas avec des cultures cellulaires que nous réussissons à établir ce qui se produit exactement dans l'appareil génital féminin lors de la transmission ni comment traiter pour arrêter le virus à ce niveau. Seules des études sur l'organisme vivant peuvent nous le permettre. Si nous avons acquis des connaissances primordiales sur le mode et le moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant au cours de la grossesse et sur ce que cela implique en termes de traitement, c'est entre autres grâce aux modèles simiens de l'infection. C'est aussi à partir d'études chez le macaque que nous avons déduit en partie la stratégie thérapeutique actuelle consistant à instaurer le plus tôt possible un traitement antiviral.

Lorsque avec Luc Montagnier elle a reçu le prix Nobel il y a deux ans, Françoise Barré-Sinoussi, chercheuse et spécialiste du VIH de la première heure, a parlé d'une autre grande possibilité offerte par les études chez le singe: «La plupart des primates africains naturellement porteurs de l'infection ne développent pas le sida; ils constituent donc un modèle unique en son genre pour l'étude des mécanismes d'autodéfense de l'organisme contre cette maladie.»



Fig. 4: Les singes verts ne développent pas le sida

## «Sans les recherches chez la souris, on en saurait aujourd’hui beaucoup moins sur les différentes cellules immunocompétentes et leur complexe coopération.»

### Les souris aussi sont utiles

On ne pourrait pas non plus se passer des souris en recherche sur le sida, même si elles semblent à première vue on ne peut plus inadaptées puisqu’elles ne sont pas du tout sensibles au VIH. «L’expérimentation chez la souris permet d’évaluer précisément la fonction de certaines molécules, notamment de celles qui sont concevables comme cibles pour des stratégies thérapeutiques», a expliqué Huldrych Günthard de la *Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene* de l’Hôpital universitaire de Zurich, car la nature ne livre pas toujours aussi facilement la solution aux chercheurs comme lors de la mise au point du médicament anti-VIH «Maraviroc».

Environ un pour cent des Européens ne présentent pas de «molécule CCR5» intacte sur ses cellules immunitaires, en raison d’une mutation génétique. Cette molécule participe en principe à la communication cellulaire mais sert aussi de corécepteur à une souche donnée du VIH – pour ainsi dire de poignée de porte secondaire pour entrer dans les cellules immunocompétentes. Les personnes dépourvues de CCR5 normale sont saines et ne contractent pas les virus R5, qui représentent une grande partie des virus d’immunodéficience humaine circulants dans la population. La CCR5 a donc tout logiquement été choisie comme cible pour l’inhibition pharmacologique.

### Mener des essais directement sur l’homme ne serait pas éthique

Des études chez la souris ont contribué à l’homologation de «Maraviroc» pour le traitement du sida, il y a trois ans. On avait observé que les souris dont le gène codant pour la CCR5 avait été inactivé expérimentalement se développaient de manière tout à fait normale et restaient en bonne santé. C’est là un indice supplémentaire en faveur de l’innocuité

relative de l’inhibition médicamenteuse de la CCR5. «Il y a des choses, comme l’inactivation d’un gène, qu’on ne peut pas faire chez l’être humain», a déclaré Huldrych Günthard, qui effectue des recherches sur le sida avec des tissus humains prélevés dans la pratique clinique courante et ne veut pourtant pas se passer des effets de synergie apportés par les modèles animaux.

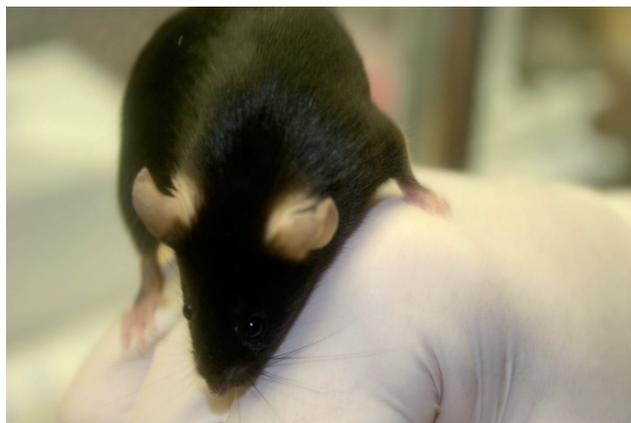


Fig. 5: Souris de laboratoire

### D’autres disciplines de la recherche en tirent profit

Au cours des 20 dernières années, la recherche sur le sida a engendré une explosion des connaissances en immunologie. Sans les études chez la souris, on en saurait aujourd’hui beaucoup moins sur les différentes cellules immunocompétentes et leur coopération complexe. Comme l’a expliqué Huldrych Günthard, d’autres domaines ont donc tiré profit de la recherche sur le sida, par exemple la médecine de la transplantation. Après tout, le déficit immunitaire et donc la susceptibilité à des agents infectieux en principe inoffensifs est identique chez les malades du sida et chez les personnes greffées, dont les défenses naturelles doivent être supprimées par voie médicamenteuse pour éviter un rejet. Annette Oxenius de l’Institut de microbiologie de l’EPF Zu-

# «Dans la recherche sur le sida, nous devons être ouverts à différentes orientations et faire preuve de respect mutuel.»

rich estime que ce n'est même que le début de l'ère du modèle souris dans la recherche fondamentale sur le sida. «On est aujourd'hui capable d'implanter des cellules hématopoïétiques humaines dans l'organisme d'une souris de manière à lui faire développer un système immunitaire humain», a-t-elle déclaré indiquant qu'il est ensuite possible de transmettre à la souris le virus du sida. A Zurich, l'équipe de Roberto Speck travaille avec ce modèle de souris. Les chercheurs veulent notamment s'en servir pour établir dans quelles cellules le virus va se cacher, par exemple, lorsqu'un traitement antiviral l'empêche de se multiplier.

## Il est impératif de conjuguer les efforts pour arriver au but

Si l'on réussissait à faire sortir les virus de leur cachette puis à les éliminer, on pourrait freiner et même guérir la maladie. Cela implique toutefois d'emprunter diverses voies pour arriver au but. Il n'existe pas de modèle animal idéal pour le VIH; chacun a ses possibilités et ses limites.

«Dans la recherche sur le sida, nous devons être ouverts à différentes orientations et faire preuve de respect mutuel», a déclaré Roberto Speck. Ce n'est pas avec des opinions tranchées – «noir ou blanc» – mais en tenant compte de différents points de vue sur ce virus et phénomène hors du commun qu'on a abouti et aboutira encore à des réussites. «En l'occurrence, il ne faut pas se retrancher dans un monde parallèle qui perd de vue le véritable objet des recherches mais garder comme point de mire ce qui est vraiment important pour la maladie chez l'homme», a ajouté Huldrych Günthard.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui bien que les chercheurs pratiquent déjà depuis bien des années d'innombrables expériences sur des cellules et des tissus et, à l'époque de la biologie des systèmes, acquièrent de plus en plus de connaissances grâce aux simulations sur ordinateur. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. Mausblick veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

### Références:

Fig. 1: Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Fig. 2: [http://biology.kenyon.edu/slonc/gene-web/Lentiviral/hiv\\_image.jpg](http://biology.kenyon.edu/slonc/gene-web/Lentiviral/hiv_image.jpg)

Fig. 3: Photographie Pr. Thomas Klimakati et Dr Jan Orenstein

Fig. 4: [http://www.herz-fuer-tiere.de/uploads/pics/Gruene\\_Meerkatze\\_Brodmann.jpg](http://www.herz-fuer-tiere.de/uploads/pics/Gruene_Meerkatze_Brodmann.jpg)

### IMPRESSUM

## Recherche pour la vie

Münchhaldenstrasse 10

Case postale

8034 Zürich

[info@forschung-leben.ch](mailto:info@forschung-leben.ch)

[www.forschung-leben.ch](http://www.forschung-leben.ch)

[www.recherche-vie.ch](http://www.recherche-vie.ch)

Auteur:

Dr rer. nat. Ulrike Gebhardt

Rédaction:

Astrid Kugler

Directrice «Recherche pour la vie»

Maquette:

Christine Kaelin