

La souris

Reine contestée des labos

M É D E C I N E

« Mus musculus » est depuis un siècle au cœur des progrès de la biomédecine. Mais des voix s'élèvent pour mettre en cause sa capacité à bien modéliser les maladies humaines. Enquête

NATHANIEL HERZBERG

Tête-bêche. En anglais, « Head to tail ». Le titre de la revue *Nature*, ce 19 novembre 2014, se voulait accrocheur. De quoi faire passer un sujet, il est vrai, ardu. La publication britannique y livrait les conclusions de plusieurs années d'études conduites par un consortium international afin de comparer les systèmes de régulation de l'ensemble des gènes chez l'homme et la souris. Quatre articles, rien de moins, et un éditorial, pour une réponse ainsi résumée : « *De nouvelles similarités et des différences* ». Encore ne s'agissait-il que de la face saillante d'un travail de bénédictin qui offrait, cette semaine-là, à la communauté scientifique douze articles répartis dans cinq revues. Alors sonnez trompettes !

Car la concurrence n'avait pas attendu. Le mois précédent, *Science* célébrait à son tour, en couverture, la reine du laboratoire, en promettant un voyage dans « *la fabrique de la meilleure souris* ». A l'intérieur, le grand rival américain racontait comment l'ingénierie génétique et les nouvelles techniques de transplantation apportaient un nouvel espoir à la compréhension et au traitement du cancer. Des chercheurs y détaillaient leur rêve : modifier génétiquement une souris, ou implanter chez elle une tumeur humaine afin de reproduire la pathologie d'un malade donné et de trouver les molécules susceptibles de le soigner.

Entre ces deux articles à la gloire du rongeur, le *New England Journal of Medicine* publiait fin octobre le compte rendu de trois essais cliniques de traitement de la tuberculose moins flatteurs pour le petit animal. Les chercheurs y testaient trois nouveaux cocktails médicamenteux qui avaient fait leurs preuves sur la souris. Le résultat sur l'homme était un échec complet. « *Ces essais ont coûté au bas mot 200 millions de dollars [177 millions d'euros], soupire le docteur Cliff Barry. D'un certain côté, c'est normal, la recherche coûte cher. Sauf que cet échec était an-*

noncé. Comme tous ceux que nous enregistrons depuis quarante ans avec la souris sur la tuberculose. Mais personne ne semble s'en émouvoir. Business as usual. »

L'homme qui s'en prend ainsi au petit rongeur n'est pas n'importe qui. A 52 ans, Clifton Barry III est une éminence dans son domaine. Directeur du programme de recherche sur la tuberculose au National Institute of Health (NIH), le médecin américain occupe rien de moins que la première place au palmarès des chercheurs les plus cités du monde sur cette pathologie. Une position enviable acquise, entre autres, à la suite de dizaines d'articles portant sur... les souris. Mais depuis trois ans, le docteur Barry a pris *Mus musculus* en grippe. « *Pour les travaux ordinaires, les tests de toxicologie, d'accord. Vérifier que n'apparaît pas chez elle un effet indésirable inattendu lorsque nous essayons une nouvelle molécule, parfait. Mais penser qu'elle puisse constituer un bon modèle de la maladie humaine, sûrement pas.* »

Trois nouveaux médicaments pour la tuberculose avaient fait leurs preuves sur la souris. Le résultat sur l'homme a été un échec complet

A l'écouter, la raison paraît limpide : la tuberculose de la souris n'a rien à voir avec la nôtre. Le rongeur ne tousse pas, n'est pas contagieux. Mais la différence est bien plus profonde. Chez l'homme, les fameux bacilles de Koch, lorsqu'ils sont inhalés, déclenchent une réponse immunitaire bien particulière. Les globules blancs cernent les bactéries, s'agrègent et forment de grosses billes nommées granulomes. La masse fibreuse que finissent

par former ceux-ci dans les poumons n'a rien de bien rassurant, à première vue. En réalité, elle contrôle les bacilles, à défaut de les tuer. Ainsi, sur la planète, près de 2 milliards d'individus sont porteurs sains de la maladie. Chez quelques-uns, la bombe à retardement explose et ils développent la forme pathologique de l'infection. La plupart ignoreront toute leur vie le monstre qu'ils ont abrité. Chez la souris, au contraire, pas de porteurs sains ni de granulomes. Les bactéries attaquent, progressent et tuent.

Cette différence de fond, Clifton Barry l'a longtemps côtoyée, convaincu qu'en détaillant les mécanismes murins, il aiderait à comprendre la pathologie humaine. Naviguer de l'un à l'autre constituait son quotidien. Mais il y a trois ans, un collègue sud-coréen lui a demandé de tester une molécule jusqu'ici utilisée dans d'autres pathologies respiratoires : le linézolide. « *Il m'assurait que sur ses patients, les résultats étaient spectaculaires. Je ne le croyais pas. Je l'ai testé sur les souris : rien. Il a tellement insisté que j'ai fini par organiser un essai humain. Et là, je suis resté stupéfait.* » Il respire un instant, et poursuit : « *Les précédents traitements avaient déjà été découverts sans passer par l'animal. Et quarante ans plus tard, c'est encore sans l'animal, et même contre lui, que l'on trouvait un remède pour soigner des souches multirésistantes. Près de 2 millions de personnes meurent chaque année de cette maladie. Je ne pouvais pas continuer à soigner des souris. C'est une voie sans issue. Je la laisse à d'autres.* »

La souris ne serait donc qu'un piège ? La recherche médicale, dans son ensemble, et tous pays confondus, aurait fait fausse route et choisi le mauvais « cheval » ? Dans son bureau de l'Institut Pasteur, Xavier Montagutelli sourit. Directeur des animaleries de l'établissement, il invite à un petit retour dans le passé, afin de comprendre comment une boule de poils de 20 grammes est devenue la reine du labo. Au milieu du XIX^e siècle, le grand Gregor Mendel (1822-1884) avait déjà commencé à croiser des souris. Mais son évêque avait jugé ces accouplements peu compatibles avec la décence monacale. Il

s'était donc rabattu sur les petits pois. En 1902, à Nancy, Lucien Cuénot reprend ses travaux et les applique aux souris, tandis qu'aux Etats-Unis, Clarence Little commence à créer des lignées pures. « *Il s'est aperçu que la souris supportait très bien la consanguinité, contrairement au lapin ou au cobaye*, explique Xavier Montagutelli. *Vous disposez ainsi d'individus identiques, ce qui vous permet de tester n'importe quelle hypothèse.* » Réaction à un agent infectieux, à un rayonnement ionisant, à une perturbation environnementale ou à une modification génétique : chaque nouveau progrès scientifique est l'occasion pour les chercheurs de profiter des atouts du rongeur.

Et ils sont nombreux. Xavier Montagutelli en dresse la liste, « *non exhaustive* » : « *La souris est petite. Elle n'est pas chère. Elle se reproduit très vite : tous les trois mois, vous avez une nouvelle génération. Elle vieillit vite, ce qui la rend idéale pour étudier les maladies de l'âge. On sait congeler ses embryons, son sperme, ses ovocytes. Et désormais, on sait manipuler ses gènes, en ajouter un, en inactiver un autre, remplacer une paire de bases et regarder les effets. C'est un outil extraordinaire.* »

Un rapide coup d'œil à la liste des Prix Nobel de médecine en témoigne de façon éclatante. Découverte des sulfamides (1939), de la pénicilline (1945), des vaccins contre la fièvre jaune (1951) et la poliomyélite (1954), de l'origine cellulaire des rétrovirus (1989), du virus du sida (2008) ou encore des prions (1997) : chaque fois, la souris est aux avant-postes. Encore ne s'agit-il là que des progrès les plus spectaculaires, les plus directement applicables, pourrait-on dire. En réalité, depuis les années 1980, près d'un Nobel de médecine sur trois récompense un progrès peu ou prou réalisé sur le rongeur. Le dernier d'entre eux, la découverte des cellules dites GPS, qui permettent l'orientation dans l'espace, ne fait pas exception à la règle. « *Génétique, cancer, immunité, système embryonnaire, système nerveux, pathologies infectieuses...* Dans la plupart des domaines, la souris est précieuse, reprend Xavier Montagutelli. *Les opposants aux essais animaux mettent en*

avant quelques faiblesses, comme le choc septique, mais ce sont des exceptions. »

Le patron des animaleries de Pasteur ne choisit pas cet exemple au hasard. A quelques dizaines de mètres de là, Jean-Marc Cavaillon, chef de l'unité cytokine et inflammation, spécialiste des chocs septiques, le dit simplement : « *Il y a un problème.* » De retour de Séoul, où il vient de donner une conférence sur ledit problème, il fait défiler des planches sur son ordinateur. Ici, un anticorps monoclonal qui sauve les souris d'un lymphome mais envoie les humains en réanimation. Là, une molécule anti-inflammatoire (éthylpyruvate) aux effets bénéfiques chez les rongeurs mais qui tue les patients d'un service de soins intensifs. « *Et on peut multiplier les exemples. La souris est excellente pour la recherche fondamentale, pour comprendre les grands phénomènes, pour déchiffrer les mécanismes. Mais dès lors qu'on cherche à modéliser la maladie humaine afin de trouver des traitements, on bute sur les différences majeures entre nous et les souris* », assène le chercheur.

C'est de son bureau qu'est parti le plus grand coup porté au modèle murin. En 2003, un pédiatre américain, professeur à la Harvard Medical School, Shaw Warren, vient passer une année sabbatique à Pasteur. Avec Jean-Marc Cavaillon, il étudie les comportements de cellules murines et humaines dans un milieu donné. De retour à Boston, Warren lance, avec d'autres chercheurs, un programme visant à noter le comportement des gènes lors des septicémies, ces infections généralisées qui sont la terreur des hôpitaux. Cinq années d'un travail minutieux qu'il croit original et pertinent. Mais à l'heure de la publication, les grandes revues lui objectent l'absence de comparaisons avec le modèle de référence : la souris. Qu'à cela ne tienne, Warren élargit l'équipe, rassemble 39 collaborateurs, et opère une comparaison systématique des gènes mis en jeu lors d'une septicémie mais aussi de deux autres phénomènes inflammatoires : les brûlures et les traumatismes. Les chercheurs espèrent retrouver leur « carte ». C'est le contraire qui leur saute aux yeux : les réponses génétiques des



Abbie Lathrop, alias Mouse Woman

Les souris de laboratoire n'ont jamais connu la campagne. Pourtant, ces lignées sélectionnées, purifiées, sont bien nées dans une grange, il y a un peu plus d'un siècle. Leur mère à toutes a un nom : Abbie Lathrop (1868-1918). Et un surnom : « *Mouse Woman* ».

Quand, en 1900, sa faible constitution la conduit à quitter son métier d'institutrice, dans l'Illinois, pour la vieille ferme familiale, à Granby (Massachusetts), la jeune femme de 32 ans espère commencer un élevage de volailles. Un échec. Elle se tourne vers les animaux de compagnie, et plus particulièrement les souris, alors populaires en Nouvelle-Angleterre. En choisissant les variétés et en les croisant, elle parvient à sélectionner la couleur des pelages mais aussi leur texture. Son nouveau métier la ravit, mais une ombre apparaît : les animaux ainsi croisés développent de curieuses lésions.

Elle s'adresse alors à Leo Loeb (1869-1959), un chercheur réputé de

l'université de Pennsylvanie, qui diagnostique des tumeurs cancéreuses. Abbie pleure, mais Leo sourit. Le médecin décèle chez le rongeur un modèle possible pour l'étude de la pathologie humaine. Il propose à la dame qu'elle lui fournisse des rongeurs, mais aussi qu'elle participe à ses recherches. Ensemble, ils cosigneront dix articles. Ils mettront notamment en évidence la susceptibilité de certaines variétés de souris au cancer mammaire, autrement dit les facteurs génétiques de cette maladie. Ils montreront également que l'ablation des ovaires réduit l'incidence de ces mêmes tumeurs.

10 000 museaux

La réputation d'Abbie grandit. De nombreux scientifiques viennent peu à peu se fournir dans l'élevage de quelque 10 000 museaux désormais installés à Granby. Parmi eux, William Castle (1867-1962), l'un des leaders de la génétique renaissante en ce début du XX^e siècle. Dans son équipe d'Harvard figure le jeune Clarence Little (1888-1971). C'est ce dernier, spécialiste

reconnu de la recherche sur le rongeur, qui, en 1929, créera avec des fonds publics un établissement spécialisé dans une île de l'Etat du Maine, à Bar Harbor : le Jackson Laboratory.

Jusqu'à aujourd'hui, « *le Jackson* » est le leader incontesté de la recherche sur la souris, revendiquant sur son site pas moins de 17 Prix Nobel. Sa mascotte : une petite souris noire, star incontestée du labo, celle-là même qui fut envoyée en mission dans l'espace en 2013, deuxième mammifère à avoir vu son génome séquencé, en novembre 2002, quelques mois après... l'homme. Communément appelée « *Black 6* », elle répond au doux patronyme de C57BL/6. « *C* » comme Clarence, « *BL* » comme *black*, « *6* » parce que ce fut la 6^e lignée réalisée par le biologiste dans son laboratoire qui fut finalement sélectionnée. Enfin « *57* », car l'animal d'origine, celui dont tout est parti, occupait le numéro 57 dans le *Mayflower* de la souris de laboratoire : la grange d'Abbie Lathrop. ■

N. H.



L'Institut clinique de la souris, près de Strasbourg, peut héberger jusqu'à 5 000 souris normales et 3 000 souris transgéniques par an.

PATRICE LATRON/INSERM

hommes et des souris ne présentent que de « *pauvres ressemblances* », écrivent-ils. De quoi expliquer l'échec des 150 molécules antisepticiées à grands frais, au cours des dix dernières années, au motif que les souris malades semblaient y répondre favorablement.

Publié dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* en février 2013, l'article déclenche une tempête. En raison de ses conclusions, bien sûr, propres à « contaminer » tous les champs de la médecine confrontés à l'inflammation, du cancer à la maladie d'Alzheimer. Mais aussi parce que le *New York Times* révèle dans la foulée que *Nature* et *Science* l'ont refusé. La boîte de Pandora est ouverte. Les opposants accumulent alors les arguments. Ils rappellent que le paracétamol ou l'aspirine sont fatals à la souris ou au chat. Que la tristement célèbre thalidomide, donnée comme antinauséux aux femmes enceintes, a été responsable, entre 1957 et 1960, de dizaines de milliers de malformations congénitales ; elle avait pourtant passé avec succès les tests sur la souris (mais aussi sur le hamster et la poule). Ils affirment, à l'instar de Mark Mattson, chef du laboratoire de neurosciences à l'Institut national du vieillissement de Baltimore et spécialiste des maladies neurodégénératives, que les rongeurs obèses et inactifs qui peuplent les laboratoires ne peuvent modéliser que « *des humains du même type, des coqs en pâte, certes nombreux aux Etats-Unis mais pas encore majoritaires, sûrement pas les individus en bonne santé que l'on prétend étudier* ». Ils soulignent encore que 95 % des molécules jugées prometteuses chez le rongeur échouent lors des essais cliniques. Que le nombre de nouveaux médicaments mis au point n'a jamais été aussi bas et leur coût de revient jamais aussi élevé (3 milliards d'euros par molécule lancée est une évaluation courante). Sans compter les défenseurs de la cause animale, qui dénoncent ces 15 millions de souris tuées chaque année dans les labos américains, 7 millions en Europe. « *Ça peut paraître beaucoup, mais ça fait 1,6 souris par Européen qui meurt* », relativise Xavier Montagutelli.

La crainte de ces associations pèse lourd dans le débat. A Pasteur, les photos de souris ont disparu du site Internet (alors que la moitié des unités en utilisent), on ne permet plus de visiter l'animalerie (« *raisons sanitaires* ») et l'on « *préfère* » ne pas indiquer le nombre de rongeurs sacrifiés. Quant aux frondeurs, ils modèrent leurs critiques. « *Réduire le nombre d'animaux utilisés, sûrement, mais les remplacer, c'est à la fois illusoire et dangereux* », avance Georges Chapouthier, neurobiologiste et philosophe, pourtant grand ami de la cause animale.

« Sans animaux modèles, nous courons à la catastrophe »

JEAN-MARC CAVAILLON
chercheur à l'Institut Pasteur

« *Tous les modèles sont faux, mais certains sont plus utiles que d'autres et la souris en est* », consent le toxicologue Pierre-Louis Toutain, professeur émérite à l'École vétérinaire de Toulouse, qui a pourtant décrit comment les industriels choisissaient leur rongeur dans le seul but de défendre l'innocuité de leurs produits. « *Je dois constamment mesurer mes propos, admet Jean-Marc Cavailon, car sans animaux modèles, même défectueux, nous courons à la catastrophe.* »

Deux ans plus tard, l'ouragan est passé et la vie a repris son cours. « *Il y a le poids de l'histoire, des compétences accumulées, des infrastructures de production qu'il faut faire tourner*, explique Jean-Paul Gaudillière, historien des sciences et directeur du Cermes3 à l'École des hautes études en sciences sociales (EHESS), qui a consacré plusieurs articles au rongeur favori des scientifiques. *Et des chercheurs qui ont besoin de publier.* » Avec son cycle de vie rapide, la souris permet, il est vrai, de faire tourner la machine à articles. Pu-

blish or perish, publier ou mourir : le vieil adage s'impose plus que jamais.

Chacun, pourtant, sent bien que la rigueur scientifique impose de changer les pratiques. A l'Institut clinique de la souris, près de Strasbourg, le directeur, Yann Héroult, compte sur l'arrivée de nouvelles lignées pour diversifier le patrimoine génétique des animaux étudiés. « *Pendant des décennies, nous avons sélectionné pour rendre l'analyse la plus précise possible, mais nous avons perdu en portée, diagnostique-t-il. Nous allons élargir la mire.* » Clifton Barry, lui, a choisi de changer de modèle. Il s'est tourné vers le ouistiti. Comme sa collègue JoAnne Flynn, de Pittsburgh, qui a adopté le macaque crabier. « *Un choix difficile, admet-elle. Le singe coûte affreusement cher [5 000 euros au lieu de 15 pour la souris], il prend beaucoup de place, nécessite du personnel spécialisé, ne permet pas les mêmes manipulations génétiques et ne fait qu'un petit par an. Sans compter qu'il tousse, il est donc contagieux. Les précautions sanitaires sont considérables.* » Sacrifier ainsi des primates ? Elle hésite. Lui répond : « *C'est douloureux. Ils sont proches de nous et très évolués. J'aimerais m'en passer. Mais aujourd'hui, ce sont les hommes qui meurent.* »

D'autres, encore, rêvent du grand remplacement biotechnologique. Lignées cellulaires, modèles mathématiques, puces électroniques incluant des cellules humaines pour mimer le fonctionnement d'un organe... « *Le soufflement des modèles animaux et la crise économique ont déjà fait bouger les Etats et les laboratoires pharmaceutiques* », assure François Busquet, coordinateur du Centre de recherche pour les alternatives aux tests animaux (CAAT), à Bruxelles.

Jean-Marc Cavailon et Shaw Warren proposent une dernière voie. « *Et si au lieu de s'appuyer sur les prétendues ressemblances entre humains et souris, on s'intéressait à leurs différences ? La souris est 100 000 fois plus résistante que nous aux bactéries, on le sait. On pourrait peut-être s'en inspirer...* », dit l'Américain. « *Plutôt qu'humaniser les souris, muriniser les hommes* », traduit le Français. Un avenir radieux pour la souris de laboratoire. ■

Les autres stars de la paille

Selon les dernières statistiques de l'Union européenne, 60 % des animaux utilisés pour la recherche scientifique sont des souris (près de 20 % sont des rats). Pourtant, d'autres organismes vivants tiennent une place de choix dans les laboratoires.

Arabette des dames Plante de petite taille, *Arabidopsis thaliana* ne manque pas d'atouts : cycle de vie rapide (2 mois graine à graine), grande résistance. Utilisée dans la recherche végétale dès le début du XX^e siècle, elle a pris un nouveau souffle au tournant du millénaire avec le séquençage de son génome, le premier chez une plante. Organisme modèle pour les généticiens et les spécialistes de l'évolution, elle dispose de propriétés insoupçonnées. Des chercheurs danois ont ainsi modifié un de ses gènes pour détecter les mines anti-personnel : semée sur un terrain miné, la plante fleurit avec une autre couleur.

Levure boulangère Isolée par des brasseurs hollandais au milieu du XIX^e siècle, *Saccharomyces cerevisiae* est devenue un modèle unicellulaire pour les généticiens, les biologistes moléculaires et les microbiologistes. En 1996, ce fut le premier eucaryote dont le génome a été séquencé. Pour ce faire, il fallut la collaboration de 96 laboratoires à travers le monde. On estime aujourd'hui que l'homme partage avec la levure 23 % de ses gènes.

« Escherichia coli » Cette bactérie fait phosphorer des centaines de laboratoires à travers le monde. Parce qu'elle intègre le tube digestif du nourrisson quelques heures après sa naissance. Mais aussi parce qu'avec une reproduction toutes les vingt minutes (à 37 °C), elle multiplie les ouvertures sur le vivant. Modèle des organismes procaryotes (sans noyau), sa facilité de manipulation génétique l'a rendue indispensable dans l'étude des bactéries et de leurs hôtes : nous-mêmes.

« Caenorhabditis elegans » Avec ses 959 cellules, dont 302 neurones, ce petit ver transparent de 1 millimètre a conquis les laboratoires. Ainsi a-t-il aidé à comprendre les mécanismes de vieillissement cellulaire. Sensible aux odeurs, capable de développer une tolérance à l'alcool, il offre une très bonne fenêtre sur le système nerveux. Mais aussi sur la vie dans l'espace. Des chercheurs américains prévoient d'en envoyer quelques spécimens sur la station spatiale internationale (ISS) afin d'observer ses réactions à la microgravité. En février 2003, *C. elegans* avait montré qu'il était en tout cas résistant : la NASA avait retrouvé des vers dans les débris de la navette Columbia. Ils étaient vivants.

Drosophile Décrite pour la première fois en 1830, la mouche drosophile a servi de base, en 1908, à l'établissement des principes génétiques de la reproduction sexuée. Son auteur, Thomas Morgan (1866-1945), y gagna un prix Nobel. Un siècle et 100 000 publications plus tard, *Drosophila melanogaster* est toujours un modèle de choix, en génétique mais aussi en embryologie, biologie du développement, science du comportement... D'autant que l'animal a plusieurs atouts : petit et facile à élever, il ne mord pas, ne pique pas, ne crie pas.

Poisson-zèbre Voici l'étoile montante, la nouvelle star des pailles. Passé des rivières indiennes aux aquariums des amateurs au début du XX^e siècle, ce poisson à rayures a pris ses galons d'animal modèle lorsque les scientifiques ont découvert sa capacité à régénérer ses organes : nageoires, peau, mais aussi nerf optique ou cœur... Depuis, il s'est imposé dans de nombreux domaines de la biologie – embryologie, génétique, oncologie, toxicologie, tératologie, neurobiologie, sciences environnementales, cellules souches et, bien sûr, médecine régénérative – et dispose de sa propre revue, *Zebrafish*. Depuis cinq ans, il est l'animal de laboratoire qui connaît la plus forte croissance, en Europe comme aux Etats-unis. ■

N. H.