

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre De L'enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université A. Mira-Bejaia

Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département physico-chimique
Spécialité Biochimie Fondamentale



Réf :

Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

Modèles expérimentaux utilisés en cancérologie

Présenté par :

M^{elle}. SOUAGUI Lina & M^{elle}. BOUFERRACHE Katia

Soutenu le : 20 septembre 2021

Devant le jury composé de :

Mme.KHEYAR. F	MCB	Président
M. GHIDOUCHE. A	MCB	Encadreur
M. TACHERFIOUT. M	MCB	Examineur

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir accordé la force et le savoir et de nous avoir orienté vers le droit chemin.

On tient aussi à remercier tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans notre travail, on cite tout particulièrement :

Notre encadreur, M^r **GHIDOUCHE** pour sa disponibilité, ses orientations et ses conseils tout au long de notre travail ;

On adresse également nos remerciements les plus respectueux à tous nos enseignants de l'université pour nous avoir transmis leurs connaissances.

En fin, nous adressons nos sincères remerciements à nos merveilleuses familles, et nos amis qui nous ont toujours soutenus et encouragé tout au long de notre formation.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mon cher père,

A ma chère mère,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, qui m'ont soutenu tout au long de mes études et à qui je souhaite une longue vie pleine de bonheur, joie et santé

A mon très cher frère

A mes très chers grands parents

A tous mes amis chacun a son nom.

Lina

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma chère mère,

A mon cher père,

Qui n'ont cessé, de formuler des prières à mon égard,
de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse
atteindre mes objectifs,

A ma chère sœur,

A mon cher frère,

Pour le soutien moral et leurs conseils précieux tout
au long de mes études

A tous mes amis chacun a son nom.

Katia

Tables des matières :

Remerciements	
Dédicaces	
Listes de figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	01
Partie 1 : culture cellulaire	
1-1-Généralités.....	03
1-2-Culture 2D.....	03
1-2-1-Avantages.....	04
1-2-2-Inconvénients.....	05
1-3 Cultures 3D.....	05
1-3-1 Les types de modèles de culture	07
3D.....	
1-3-1-1- Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires avec matrice d'échafaudage	07
1-3-1-2- Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires en Co-culture.....	08
1-3-1-3- Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires en milieu liquide.....	08
1-3-2- Avantage des cultures 3D.....	09
1-3-3- Inconvénients des cultures 3D.....	09
Partie 2 : modèles animales	
2-1- Souris.....	11
2-1-1- Les types de souris.....	12
2-1-2-Souris immunocompétente.....	12
2-1-2-1 C57 BL/6.....	12
2-1-2-2- BALB/c.....	12
2-1-2-3- SCID (sever combined immunodeficiency)	12
2-1-2-4- NOD-SCID.....	13
2-1-2-5- NOG.....	13
2-1-3-Souris immunodéprimeés.....	13
2-1-3-1- Nude.....	13
2-1-4- Utilisation en cancérologie.....	14
2-1-5- Avantages	14
2-1-6- Inconvénients.....	15
2-2- Rat	16
2-2-1 Rat nude.....	18
2-2-2 Rat wistar.....	18
2-2-3 Avantages.....	19
2-2-4- Inconvénients.....	19
2-3 Poisson zèbre.....	20
2-3-1 Généralités.....	20
2-3-2- Utilisation en cancérologie.....	21
2-3-3- Avantages	21

2-3-4 Inconvénients.....	22
2-4- Drosophile.....	23
2-4-1- Généralité.....	23
2-4-2- Utilisation en cancérologie	24
2-4-3-Avantages.....	24
2-4-4 Inconvénients.....	25
2-5- Xénogreffes.....	26
2-5-1-Généralités.....	26
2-5-2- Utilisation en cancérologie.....	27
2-5-3-Avantages.....	28
2-5-4 Inconvénients.....	29
2-6- Transgénique.....	30
2-6-1- Généralités.....	30
2-6-2-Utilisation en cancérologie.....	31
2-6-3-Avantages	31
2-6-4-Inconvénients.....	31
2-7 Lapins	33
2-7-1-Généralités.....	33
2-7-2- Avantages	33
2-8 Hamsters.....	28
Conclusion.....	36
Références bibliographique.....	37

Liste des Figures

Figure 01 : Capture de statistiques des études effectuées sur la culture 2D.....	04
Figure 02 : Capture de statistiques des études effectuées sur la culture 3D.....	06
Figure 03 : Caractéristiques d'un sphéroïde.....	07
Figure 04 : Capture de statistiques des études effectuées sur la souris.....	11
Figure 05 : Souris C57BL/6.....	15
Figure 06 : Souris SCID.....	15
Figure 07 : Souris Swiss Nude.....	16
Figure 08 : Balb/c.....	16
Figure 09 : Capture de statistiques des études effectuées sur les rats.....	16
Figure 10 : Rat nude.....	18
Figure 11 : Rat wistar.....	18
Figure 12 : Capture de statistiques des études effectuées sur le poisson-zèbre.....	20
Figure 13 : Poisson-zèbre de souche Caspe.....	20
Figure 14 : Capture de statistiques des études effectuées sur la Drosophile.....	23
Figure 15 : Adultes mâles de la drosophile à ailes tachetées.....	23
Figure 16 : Avantages et inconvénients des principaux modèles animaux utilisés dans le développement préclinique pharmaceutique.....	25
Figure 17 : Capture de statistiques des études effectuées sur la xénogreffe.....	26
Figure 18 : Capture de statistiques des études effectuées sur la transgénique.....	30
Figure 19 : Capture de statistiques des études effectuées sur le Lapin.....	34
Figure 20 : Lapin	34
Figure 21 : Capture de statistiques des études effectuées sur le Hamster.....	35
Figure 22 : Hamster.....	36

Liste des Tableaux

Tableau 01 : Modèles animaux précliniques	33
--	-----------

Liste des abréviations

- **BRAT** : Brain Tumor Protein
- **KO** : Knock-Out
- **LGL** : Leucémie à Grand Lymphocytes
- **NOD** : Non Obese Diabetic
- **NOG** : NOD/Shi-scid, Il-2R η KO
- **NUMB** : Protein Numb Homolog
- **PDAC** : L'adénocarcinome Canalaire Pancréatique
- **PDX** : Patient Derived Xenograft
- **PRKDC**: Protein Kinase DNA Activated Catalytic Polypeptide
- **Rb** : Rétinoblastome
- **SCID** : Sever Combined Immunodeficiency



Introduction

Le cancer est un groupe de maladies où des altérations génétiques successives ont conduit des cellules à une croissance anormale et incontrôlée. Il représente un enjeu majeur de santé publique. Ainsi, les pathologies cancéreuses sont en 2^{ème} position en termes de morbidité et mortalité, après les pathologies cardiovasculaires (**Thibaultduprey et al. 2011**).

Les efforts portés par la recherche médicale pour la lutte contre le cancer ont déjà permis une amélioration de la prise en charge et de la survie des patients atteints de cancer. Toutefois, ces améliorations restent variables en fonction de nombreux paramètres, notamment : le type histologique de cancer, de la précocité du diagnostic, ou encore de la présence de métastases au moment du diagnostic et de la mise en place du premier traitement.

Afin d'améliorer les connaissances scientifiques, médicales et thérapeutiques au sujet des pathologies cancéreuses, de nombreux moyens sont disponibles pour les équipes de recherche (**Lartigue, 2013**).

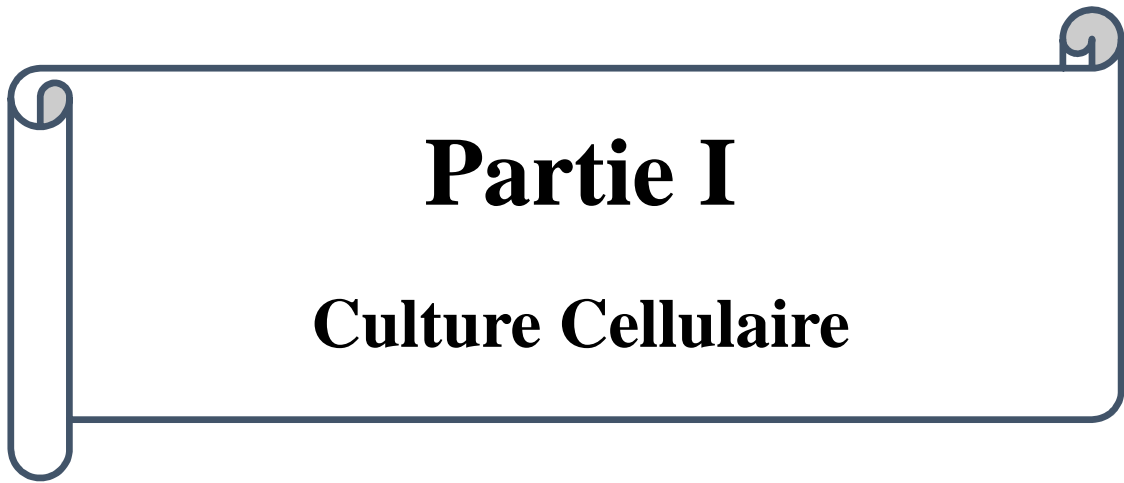
Le développement des modèles cellulaires contribue à l'évaluation d'un concept biologique et ont pour but de mieux comprendre le fonctionnement des cellules cancéreuses, de trouver des traitements efficaces et adaptés pour chaque tumeur en générant le moins d'effets indésirables possibles. Les nouveaux traitements ont montré des effets sur les modèles cellulaires standards de recherche seront ensuite testés dans des essais cliniques.

Toutefois, face aux limites des modèles *in-vitro*, de plus en plus de recherches s'intéressent aux modèles *in-vivo* et notamment aux modèles animaux. Ces modèles présentent un grand nombre d'applications. En effet, ils peuvent être utilisés non seulement pour étudier le processus biochimique et physiologique de l'apparition et du développement du cancer, mais aussi pour le criblage des médicaments anti-cancéreux et l'exploration de la thérapie génique.

Le choix d'un modèle tumoral en recherche biomédicale est en fonction de l'objectif à atteindre. Selon qu'ils s'agissent de la validation d'une cible, de la preuve du concept que cette cible peut être inhiber par une petite molécule ou un agent biologique, ou de la définition des caractéristiques pharmacologique d'un candidat au développement clinique.

L'objectif d'un modèle de cancer est de reproduire le plus fidèlement possible les mécanismes intervenant en pathologie humaine afin de pouvoir prédire l'efficacité clinique des nouvelles molécules anticancéreuses (**Lopez, 2013**).

Dans ce travail on présente une étude bibliographique sur les différents modèles expérimentaux *in vitro* ou *in vivo* utilisés en cancérologies en mettant l'accent sur leurs avantages et inconvénients.



Partie I

Culture Cellulaire

1-1-Généralités

Les modèles cellulaires *in vitro* introduit dans l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments avant de commencer les essais cliniques, même si ils sont plus éloignés de l'homme que les modèles animaux, ils sont néanmoins très intéressants à utiliser surtout dans le cadre de ce qu'on appelle « la démonstration d'un concept biologique » (**Hassan, 2018**).

Les différents modèles *in vitro* sont utilisés pour apporter des réponses prédictives de certains phénomènes biologiques ou l'efficacité de molécules thérapeutiques. Ils permettent ainsi une analyse mécanistique plus spécifique, plus rapide et plus simple que lors des études *in vivo* (**Bastide, 2012**).

Si toutes les cellules normales ont une capacité prolifératrice limités en culture, des modifications génétiques peuvent conférer aux cellules les possibilités de se multiplier indéfiniment : il s'agit alors de lignées cellulaires dites continues.

Ce sont des populations cellulaires présentant des caractéristiques telles que la perte de l'inhibition de contact qui leur permet d'être cultivées indéfiniment. Ces cultures possèdent un nombre de chromosomes et/ou une morphologie anormale. Elles présentent des propriétés spécifiques les différencient des cellules normales, en particulier le pouvoir multiplicatif et l'aptitude à se multiplier en suspension (**Bastide, 2012**).

Les caractéristiques particulière des cellules de lignées continues les rendent aptes à de très nombreuses utilisations notamment en biologie (cancérologie, virologie, recherche pharmaceutiques), mais aussi pour des applications commerciales ainsi que le diagnostic en médecine humaine et vétérinaire (**Lartigue, 2013**).

Différents modèles de culture cellulaire furent développés à travers le temps, on cite notamment :

1-2-Culture 2D

La culture des cellules *in vitro* se fait traditionnellement en 2 dimensions en couches unitaires bidimensionnelles adhérentes de cellules ou 2D (également appelé culture en monocouche). Ce type de culture est techniquement facile à réaliser, contribué à l'évaluation préliminaire de l'activité des médicaments ainsi que le concept biologique, Ces cultures présentent une morphologie et plus généralement un phénotype différents des mêmes cellules *in vivo*. Ainsi que le désavantage de ne pas reproduire les conditions de vie *in vivo* des cellules.

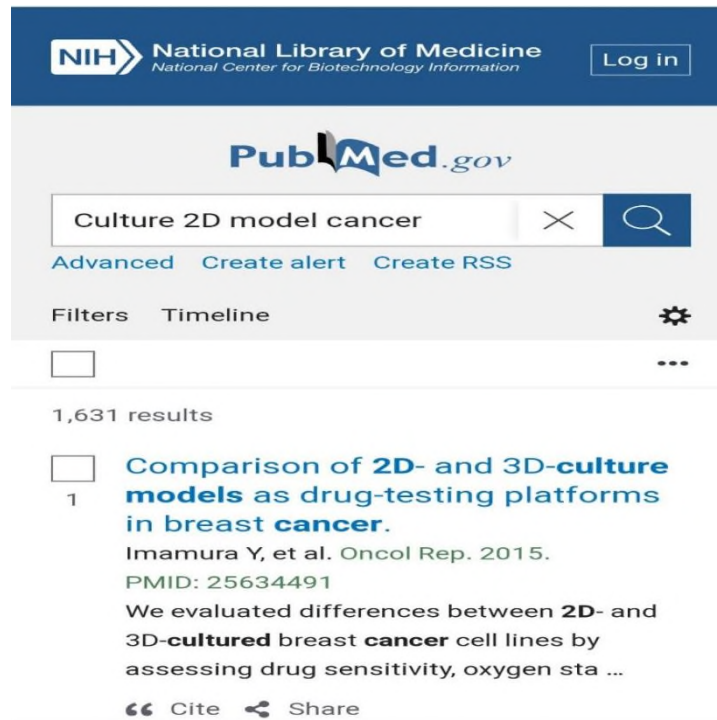


Figure 01 : capture de statistiques des études effectuées sur la culture 2D (pubmed)

Le modèle cellulaire de culture 2D est le modèle le plus utilisé en recherche en cancérologie, notamment sur le cancer du sein est le plus répandu.

Toutes les cellules cultivées en monocouche 2D ont accès à l'oxygène et aux nutriments de manière égale, ce qui ne reflète pas la réalité et la complexité des tumeurs *in vivo*, il est donc nécessaire de trouver des modèles cellulaires *in vitro* plus prédictifs, reflétant mieux la complexité et l'hétérogénéité de l'environnement des cellules tumorales *in vivo*.

In vivo vu les structures tridimensionnelles d'une tumeur les molécules thérapeutiques ont accès de façon plus importante à la surface de la tumeur que au cœur de la tumeur, alors que sur monocouche ces molécules thérapeutiques ont un accès égal à l'ensemble des cellules, c'est pour cela que la culture bidimensionnelle contribue à tester l'évaluation de l'activité des médicaments (Hassan, 2018).

1-2-1-Avantages

- ↷ la grande force de la monoculture en 2D est la simplicité de sa mise en place, car elle cultive les cellules en couche simple. Son coût modéré ainsi qu'une reproductibilité plus rapide des essais et des résultats dans des laboratoires différents.
- ↷ Le principal avantage de la culture cellulaire 2D est qu'elle permet de produire et de cultiver un nombre de cellules extrêmement élevé et à moindre coût par rapport à la 3D.

- ⇒ Elle présente l'avantage d'un contrôle de l'environnement plus facile, une observation plus aisée des cellules, une mesure et une manipulation éventuelle.
- ⇒ Nous pouvons analyser les expériences en relation avec la bio activité d'un composé et les réactions biochimiques via des cultures cellulaires 2D.

1-2-2-Inconvénients

- ⇒ Les cultures cellulaires en 2D, ne reproduisent pas la morphologie cellulaire, l'architecture tissulaire et ne reflète pas l'hétérogénéité tumorale entre les patients et aussi au sein de la même tumeur.
- ⇒ De plus, ces cultures sont dépourvues de deux acteurs incontournables de la progression tumorale, à savoir le microenvironnement tumoral et des cellules souches cancéreuses. Réduisant ainsi la pertinence des résultats obtenus via cette technique de culture.
- ⇒ Les cellules tumorales cultivées en 2D montrent un taux de prolifération anormalement élevé par rapport à celui qui est observé en 3D ou *in vivo*.
- ⇒ Nous ne pouvons pas bien analyser les processus tels que la prolifération cellulaire, L'apoptose et la différenciation dans les systèmes de culture cellulaire 2D.

Du fait de certaines limites de la culture 2D et afin de les dépasser, ces inconvénients ont stimulés le développement de nouveaux modèles de culture, c'est ainsi que la culture 3D fut développée et c'est pour cela que l'intérêt de cette culture en 3 dimensions a augmenté.

1-3-Culture 3D

Durant les dix dernières années, l'intérêt pour les cultures cellulaires en 3D a augmenté. Les modèles de culture cellulaire en 3 dimensions (culture 3D) permettent de cultiver *in vitro* des biopsies de tissus tumoraux humains ou animaux. Ces techniques permettent de mettre en culture des cellules dans des matrices spécifiques en favorisant la croissance tridimensionnelle des cellules, de plus facilitent et contribuent à la compréhension des cellules tumorales dans un environnement imitant la conformation physiologique d'un tissu, et enfin fournissent aux cellules un environnement leur permettant de former des structures appelées sphéroïdes dans lesquelles les cellules peuvent interagir entre elles. Il existe de nombreux supports différents pour la culture 3D dont les éponges (Les matrices 3D à base de collagène de méduse), à base de polymères ou de protéines de la matrice extracellulaire, les gels (collagène, fibrine, hydrogel biocompatible) synthétiques ou naturels ou encore des supports plastiques (les inserts de

culture Alvetex et les plaques à nanostructure Nano Culture) inserts ou film avec une microstructure (Hassan, 2018).

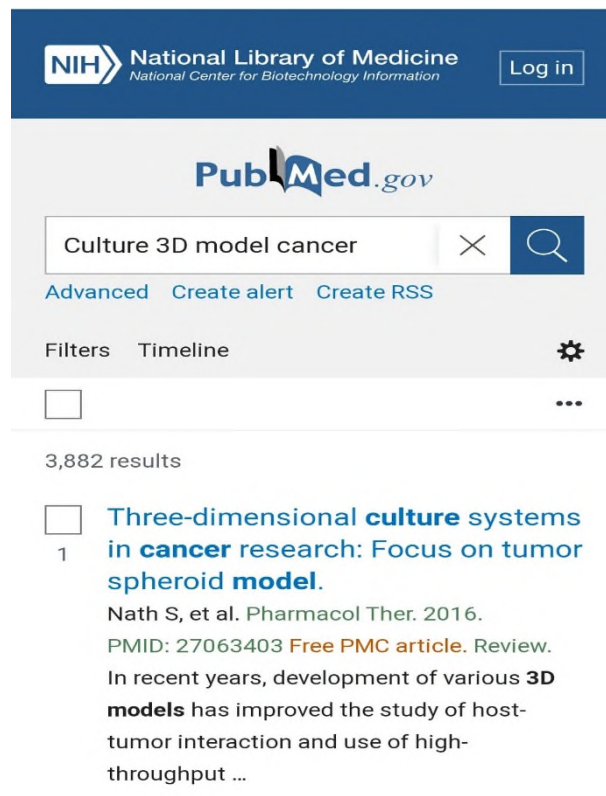
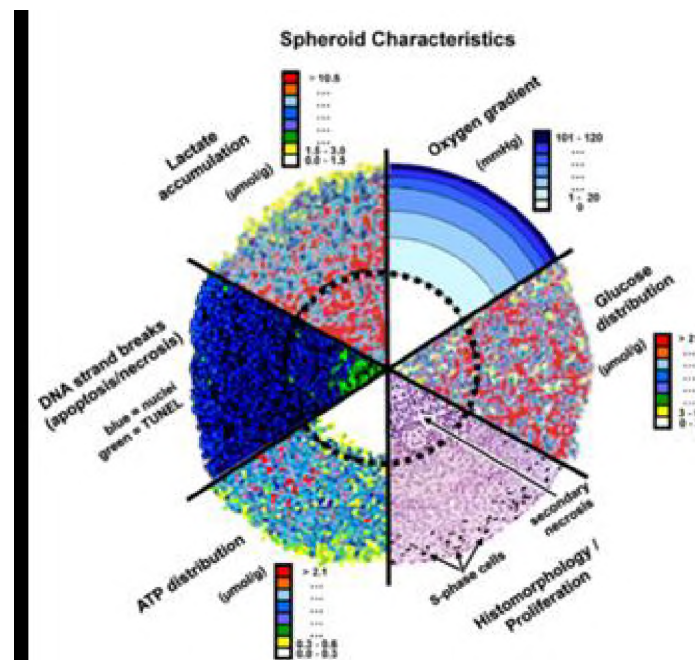


Figure 02 : capture de statistiques des études effectuées sur la culture 3D (pubmed)

Les sphéroïdes sont très utilisés en recherche fondamentale (démonstration d'un concept) et en recherche appliqué (cancérologie pour la mise au point de médicaments anticancéreux). Ce modèle présente des caractéristiques prolifératives et fonctionnelles, des interactions intercellulaires et cellule-matrice et des mécanismes de pénétration des médicaments de la périphérie au noyau de la tumeur (figure3). Les régions hypoxiques, le manque de nutriments, l'accumulation des déchets et le faible pH sont des facteurs impliqués directement dans la formation d'un noyau nécrotique au niveau des sphéroïdes denses et volumineux. Les cellules situées à la périphérie miment les cellules proches des capillaires *in vivo*, alors que les cellules centrales s'adaptent métaboliquement dans ce modèle pour maintenir l'homéostasie intracellulaire (Latourt al. 2018).



Figures 03 : Caractéristiques d'un sphéroïde (Latourt al. 2018)

1-3-1--Les types de modelés de culture 3D

1-3-1-1-Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires avec matrice d'échafaudage

Les matrices d'échafaudage sont les plus utilisées pour les cultures en 3D. Ce sont des polymères qui forment un réseau et ayant des propriétés d'élasticité proche des tissus biologiques. Ces hydrogels sont de deux types : naturels à base de Matrice extra cellulaire, Le Matrigel est le plus connu et le plus utilisé des hydrogels naturels. C'est une matrice de membrane basale extraite du sarcome murin une tumeur riche en protéines de MEC. Ses principaux composants sont la laminine, le collagène IV, l'entactine et l'héparane sulfate. Il contient également des facteurs de croissance et des chimiokines qui vont favoriser la croissance cellulaire. L'avantage de ces hydrogels naturels consiste en la présence de ligands pouvant se lier aux intégrines, ce qui permet d'activer des signaux de transduction en réponse à des changements du microenvironnement. Ou synthétiques modifiés ou non avec des motifs de liaison aux intégrines (Latourt et al. , 2018).

les modèles de Sphéroïde tumoraux multicellulaire ont été établi avec de nombreux types de cellules cancéreuses dont les cellules du cancer du sein, du poumon et de la prostate . les échafaudages biologique ont pour but de pré-structurer l'organisation des cellules tumorales,

ainsi de fournir au système un certain nombre de signaux favorisant les interactions cellule-cellule et cellule-matrice, modulant ainsi la physiologie cellulaire (Weiss,2012).

Les sphéroïdes inclus dans de l'hydrogel naturel en fournissant une matrice sur laquelle les cellules peuvent adhérer et migrer. Ils peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité des molécules sur l'invasion cellulaire dans un contexte 3D. Plusieurs paramètres peuvent être étudiés par les sphéroïdes soit son pouvoir de croissance, de servir de modèle métastatique, ou son pouvoir invasif. Mais chaque situation demande ou exige des ajustements de la composition du gel. Par exemple, par ajout, de collagène I, on peut augmenter le pouvoir invasif des cellules comme cela a été montré avec les cellules de cancer du sein, Cependant les hydrogènes synthétiques sont biologiquement inactifs et du fait leur composition stable il aboutit à des résultats très reproductible (Lam , 2014).

1-3-1-2-Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires en Co-culture

Les STMC en Co-culture avec des cellules stromales peuvent être obtenus en utilisant différents protocoles tel que : le dépôt de sphéroïde sur des cultures de fibroblaste en monocouche ou en suspension, en outre La Co-culture de STMC avec les cellules du microenvironnement peut élaborer des modèles tumoraux plus proches de la réalité et pour démontrer le rôle de ces cellules dans la progression tumorale

Par ailleurs les STMC ont été utilisés pour l'étude du cancer du sein et de la vessie et permettent de reproduire la complexité tumorale. Ces études montrent l'importance du développement des modèles proches de la réalité physiologique afin d'étudier les interactions de la tumeur avec son microenvironnement (Latourt al. , 2018).

1-3-1-3-Les sphéroïdes tumoraux multicellulaires en milieu liquide

Il existe différentes méthodes existantes pour cultiver les STMC en milieu liquide adaptées pour les cellules cancéreuses du sein et du colon car elles secrètent leur propre MEC et forment spontanément des agrégats. Le principe repose sur toujours sur l'empêchement des cellules à adhérer aux supports afin de favoriser les forces d'adhésions entre les cellules. À titre d'exemple on cite la technique de la goutte pendante qui représente de bons outils pour le test et le screening à haut débit de médicaments anticancéreux. Qui un modèle in vitro peu coûteux et rapide à mettre en œuvre par rapport au modèle animal (Latourt al. 2018).

1-3-2-Avantages des cultures 3D

Répondre de façon pragmatique et pratique aux inconvénients de la culture en 2D notamment :

- ↻ Elle permet aux cellules de se développer comme si elles se trouvaient dans leur environnement naturel, et elles présentent un bon potentiel de croissance, de prolifération et de différenciation sans aucune restriction
- ↻ Fournir aux cellules un environnement leur permettant de former des structures appelées sphéroïdes dans lesquelles les cellules peuvent interagir entre elles.
- ↻ Les cultures en 3 dimensions partagent les caractéristiques des tumeurs in vivo toute en gardant la reproductibilité expérimentale des modèles in vitro.
- ↻ dans ces structures la morphologie cellulaire est conservé une matrice extra cellulaire entoure les cellules et les interactions cellule-cellule et cellule-matrice sont préservées.
- ↻ Elles permettent de reconstitué un certains nombres des caractéristiques de la tumeur cancéreuse, tels que la tridimensionnalité, les interactions cellule-cellule, cellule-stroma, cellule-matrice extra cellulaire rendant plus efficace le criblage de médicaments anti-cancéreux.
- ↻ Les cultures 3D montrent un degré plus élevé de complexité structurelle et d'homéostasie (*c'est-à dire*) la tendance de mettre à jour un équilibré), qui est analogue aux tissus et aux organes.
- ↻ Ces types de cultures peuvent également être employés en tant que simulateurs efficaces des caractéristiques de tumeur telles que le comportement de latence, d'hypoxie et d'anti-apoptotique.
- ↻ Le fait d'obtenir une architecture 3D in vitro proche de celle des tumeurs in vivo permet de produire une barrière jouant un rôle dans les mécanismes de résistances aux médicaments.
- ↻ De plus les organoïdes conservent les altérations génétiques des tumeurs c'est le cas par exemple des tumeurs prostatique dont ils dérivent et ils permettent l'étude des cellules souche cancéreuse au sein d'un microenvironnement.
- ↻ Ces organoïdes ouvrent la perspective des tests thérapeutique couvrant le large spectre des phénotypes du cancer.

1-3-3-Inconvénients des cultures 3D

- ↻ C'est plus complexe à mettre en place, sa prend beaucoup plus de temps elle est plus couteuse, et sa demande une certaine technicité.
- ↻ L'observation est plus complexe, les laboratoires doivent être munis d'équipement de haute gamme.

- ⇒ Les limitations de diffusion et de transport pour l'oxygène et d'autres éléments nutritifs essentiels, ainsi que l'altération culture-dépendante dans l'expression du gène sont des inconvénients potentiels de l'utilisation des cultures 3D. En outre, les cultures dans certains 3D produites des tissus spécifiques (par exemple, extraits de membrane basale) peuvent parfois contenir des composants indésirables comme des virus ou des facteurs de croissance.
- ⇒ Il est évident qu'aujourd'hui seule une partie de la complexité des tumeurs cancéreuses peut être mimée avec les modèles 3D.



Partie II

Modèle Animale

2-1-La souris

La souris de laboratoire (*Mus musculus*) représente 60% du total des animaux utilisés en recherche biomédicale comme le montre la figure (4) . C'est un petit rongeur de la famille des muridés.

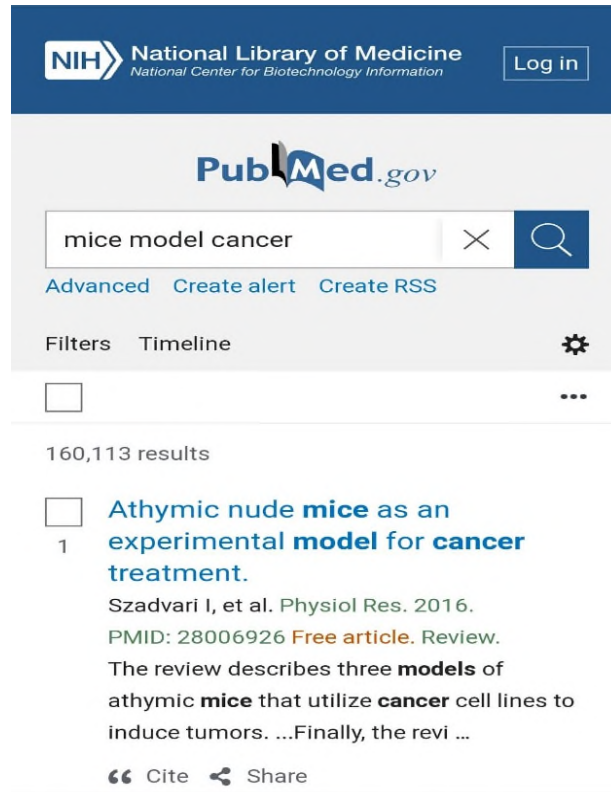


Figure 04 : Capture de statistiques des études effectuées sur la souris (pubmed)

Elle est un omnivore à tendance granivore : il se nourrit principalement de grains, mais peut aussi s'intéresser aux fruits, aux légumes (**Church et al . 2015**) . Elle présente de nombreux intérêts : sa taille qui est d'environ 14,5 à 18,5 cm dont 7 à 9,5 de longueur pour la queue, son poids adulte 20 et 40 grammes pour un mâle et 25 et 40grammes pour une femelle, sa courte durée de vie de 1,5 à 2,5 ans. La souris présente aussi un rythme de reproduction rapide avec 3 à 8 petits par portée qui sont nidicoles, c'est à dire naissent sans poiles et ont des yeux fermés, ils pèsent entre 0.5 et 1.5 grammes, la gestation est de 19-21 jours (**Bondonny, 2018**).

2-1-1-Les types de souris

Les trois lignées de souris les plus couramment utilisées en laboratoire sont :

2-1-2-Souris immunocompétent

2-1-2-1 -C57 BL/6 : ou « Black 6 » :

Cette souche, créée en 1921, est également une des plus répandues dans le monde : il est estimé qu'elle est utilisée dans 14% des études (Festing 1998). Cette souris noire a l'avantage d'être la première lignée dont le génome a été entièrement séquencé. Elle est notamment utile pour les modèles de tumeurs induites (**Green, Azar et al. 1973**) mais elle reste peu sensible aux tumeurs spontanées, d'autant plus elle permet l'expression d'un grand nombre de mutations, d'où son utilisation fréquente comme fond génétique des modèles transgéniques.

Cette souche présente une perte d'audition tardive liée à l'Age, et une sensibilité au régime alimentaire. Elle se caractérise aussi par une hydrocéphalie héréditaire ainsi qu'une délétion du gène *Nnt* (**Lopez, 2013**).

2-1-2-2-BALB/c

Ce sont des souris albinos et consanguine produites depuis 1923. Elles sont utilisées dans un grand nombre de domaines de recherche, principalement en immunologie et en cancérologie . C'est un modèle pertinent pour la recherche cardiovasculaire car elle présente une résistance aux athéroscléroses et elle affiche un niveau élevé d'anxiété.

Cette souche développe plusieurs types de cancer tel que les tumeurs pulmonaire, tumeurs rénale et plus souvent des néoplasmes réticulaires contrairement au cancer mammaire dont elle présente un faible taux d'incidence (**Lopez, 2013**).

2-1-2-3-SCID

Des souris de très petite taille ont été découvertes par hasard en 1980 dans un laboratoire de Philadelphie au sein d'une lignée de CB-17 (**Bosma and Carroll 1991**). Possédant des nœuds lymphatiques et un micro-thymus. Elles ont la particularité d'être dépourvues de lymphocytes B et T matures. Cette caractéristique est due à une mutation au niveau du gène *Prkdc*. provoquant une inactivation de la sous unité catalytique de la protéine DNA-PK . Cette dernière est une protéine central sa fonction principale est de réparer les cassures du double brin de l'ADN et son dysfonctionnement a plusieurs conséquences. Et sa déficience compromet la réparation de cassures double brin et empêche la maturation des lymphocytes (**Bondonny, 2018**).

2-1-2-4-NOD-SCID

Cette souche est obtenue en provoquant la mutation SCID chez souris de souche NOD (non obèse diabétique). Les souris NOD porte une mutation sur l'exon 2 du gène CTNA-4, qui provoque l'apparition d'un diabète insulino-dépendant qui ne sera plus présent à cause de la mutation SCID qui empêche la maturation des lymphocytes. Elles tolèrent les greffes et elles ont tendance à développer des lymphomes (**Lopez, 2013**).

2-1-2-5-NOG

Cette souche aux caractéristiques très proche de NSG (mutation NOD, SCID, IL2R) elle présente une faible incidence au lymphome et elles sont très utilisées pour répondre à des problématiques concernant les cellules souches tumorales (**Lopez, 2013**).

2-1-3-Souris immunodéprimées

2-1-3-1-Nude

La mutation *Nude* fut découverte en 1962 dans une animalerie de laboratoire et caractérisée par Flanagan (**Flanagan 1966**), provenant d'une lignée présentant une mutation génétique naturelle qui cause une absence totale ou partielle du thymus. Cela implique un système immunitaire déficient à cause du nombre lymphocytes T réduit.

Cette souche homozygote présente des caractéristiques principales comme un développement défectueux de l'épithélium thymique et défaut d'immunité ainsi qu'une croissance anormale du poil ce qui lui confère l'appellation «Nude», le gène responsable de cette mutation appartient à la famille génique *Fox*. Ce dernier est un facteur de transcription.

Cette souris athymic nude est précieuse pour la recherche de nouvelles méthodes d'imagerie ou des traitements anti-tumoraux car elle peut recevoir différentes greffes provenant de tissus ou de tumeurs sans qu'il y soit de rejet (**Bondonny, 2018**).

Lorsque l'ADN d'une autre espèce est introduit dans le génome des rongeurs, on parle de souris transgéniques.

- **Les Onc Souris**

Elles ont un oncogène humain Ce qui les prédispose à développer des tumeurs cancéreuses.

- **Les Souris Doogie**

Bénéficient d'une mémoire et d'une intelligence supérieure à celle d'un rongeur normal à cause d'une fonction améliorée des récepteurs NMDA du cerveau.

- **La C3H**

Est une souche développée en 1920 par L.C.STRONG qui a croisé une femelle albino Baggvec un male DBA et sélectionné la descendance sur une forte incidence de tumeurs mammaires cette sensibilité de tumeurs mammaire est due à un virus transmis par le lait de la mère (le Mouse Mammary Tumor Virus, MMTV).

- **Les « Knock-out » (KO)**

Sont des souris de laboratoire dont un ou plusieurs gènes ont été inactivés, comme par exemple :

- **« Fat mice » :**

Des souris obèses et sujettes à développer un diabète en raison d'une inactivation du gène qui code pour l'enzyme carboxypeptidase E.

- **« Cold-tolerant mice »**

Dépourvues d'un canal sodique qui provoque la douleur lors d'une exposition au froid (**Jiang and Yu, 2017**).

2-1-2-Utilisation en cancérologie

La cancérologie est un champ d'utilisation de modèles souris nécessitant des caractéristiques particulières : ils doivent permettre le développement des tumeurs avec une haute pénétrance et reproductibilité, et une possibilité de suivre la progression de la tumeur et l'effet du traitement. Ces modèles se raffinent progressivement pour en repousser les limitations (**Kohnken et al. 2017**).

Par exemple ils enrichiront grandement la compréhension de la pathogenèse et des mécanismes moléculaires du cancer gastrique en combinant les souris transgénique et knock-out à une infection à *Helicobacter* et un traitement cancérogène. Ainsi, ces dernières développent des lésions précancéreuse ou cancéreuse (**Jiang and Yu, 2017**).

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) est une tumeur maligne très agressive qui se caractérise par des métastases précoces, une récurrence élevée et une résistance aux traitements. Les modèles expérimentaux des souris ont joué un rôle central dans la compréhension de la patho-biologie du PDAC et dans l'évaluation pré clinique de diverses modalités thérapeutiques (**Jiang and Yu, 2017**).

Les modèles murins se sont révélés fructueux dans l'étude du cancer du côlon, du sein, de la peau, des cancers oculaires, ainsi que la plus part des autres cancers (**Talmadge et al ,2007**).

2-1-3-Avantages

- ↻ Sur le plan génétique, la souris est très similaire à l'homme 99 % de ces gènes présentent un gène homologue chez l'humain.
- ↻ Elle possède tous les atouts pour l'élevage en laboratoire : une descendance nombreuse, un développement rapide et une taille réduite.
- ↻ Elle est considéré" comme un instrument incontournable pour trouver de nouveaux médicaments qui permettraient de lutter plus efficacement contre la maladie cancéreuse ou d'améliorer l'utilisation de la chimiothérapie actuelle.
- ↻ Elle s'avère utile pour valider les fonctions des gènes, identifier des nouveau gènes cancéreux ou bio marqueur tumoraux.
- ↻ le modèle murin a longtemps été le modèle le plus utilisé car il présentait comme avantages une tumoro- genèse très efficace, un taux de croissance rapide in vivo suite à une xénogreffe une connaissance précise de la localisation de la tumeur (GIACCARDI, 2013).

2-1-4--Inconvénients

- ↻ l'inconvénient d'un tel modèle est la faible représentativité par rapport aux gliomes humains : l'encéphale des souris étant petit, les tumeurs ne peuvent atteindre un volume suffisant permettant d'imiter les conditions de développement des tumeurs humaines.
- ↻ Les futurs défis de la modélisation de la souris comprennent la génération de modèles de souris cliniquement pertinents qui récapitulent les aspects moléculaires, cellulaires
- ↻ la récapitulation inexacte du développement de tumeurs humaines in vivo présente Une limite pour le modèle de la souris.

Les résultats obtenus chez les souris ne sont pas toujours transposables à l'homme à cause de la faible diversité génétique des lignées de souris.



Figure 05 : Souris C57BL/6 (Lopez, 2013)



Figure 06 : Souris SCID (Lopez, 2013)



Figure 07 : Souris Swiss Nude (Charles River, 2012)



figure 08 : Balb/c (Charles River, 2012)

2-2-Les Rats

Le rat est un rongeur de la famille des muridés Son ancêtre, le rat sauvage, est originaire d'Asie centrale. Ces animaux vivent en général en colonies dans des terriers, mais ils sont aussi de très bons grimpeurs. (Radermacher et al ,2013).

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

Rats Model cancer

Advanced Create alert Create RSS

Filters Timeline

31,836 results

1 LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates.
Purcell JW, et al. Cancer Res. 2018.
PMID: 29764866 Free article.
ABBV-085 is a monomethyl auristatin E (MMAE)-containing antibody-drug conjugate (ADC) directed against LRRC15, and it demonstrated robust pr ...

Cite Share

Figure 09 : capture de statistiques des études effectuées sur les rats (pubmed)

Le raton à la naissance pèse environ 5 à 6 grammes, est aveugle mais très actif. Il atteint rapidement 35-50 grammes en 3 semaines. Le mâle adulte pèse 450 à 520 grammes alors que la femelle adulte pèsera environs 100 grammes de moins .le rapport taille/poids varie beaucoup selon les lignées. Sa taille est d'environ 25cm en moyenne à l'âge adulte sans compter la queue qui est de 13 à 15 cm de longueur, il vit 2,5 à 3,5 ans en moyenne et dont la durée de vie maximale est d'environ 4ans et demi.

Ce rongeur omnivore et opportuniste, facile à élever produit une descendance rapidement, grâce à une gestation courte de 19 à 21 jours et à une maturité sexuelle acquise entre 40 et 110 jours environ tout dépend du type ; dans de bonnes conditions, une même femelle peut ainsi produire soixante petits par ans (**Descat, 2002**).

Comptant pour à peu près 20% du nombre totale de mammifères utilisés en recherches, le rat est classé au 2^{ème} rang des animaux de laboratoire juste après la souris. Il est largement utilisé en toxicologie, recherche cardiovasculaire, immunologie, recherche dentaire, immunogénétique, et enfin en oncologie expérimentale sur laquelle on s'est focalisée. Les différentes souches de rats utilisés en laboratoire sont des rats albinos, il s'agit notamment, des souches : *Sprague-Dawley* et *Wistar*. Ces différentes espèces sont immunocompétentes. Pour contourner ce problème de l'activité du système immunitaire et grâce à des manipulations génétique, des rats dénommé *nude* ont été généré. Cette espèce est immunodéprimée, rendant ainsi l'utilisation de xénogreffes possible.

Le rat a permis des avancées dans l'étude du cancer .à titre d'exemple on cite le cancer de la prostate qui est classé en 1eme position des cancers masculins .ce modèle animal présente un développement histologique des tumeurs similaire à celui de l'humain car il a une sensibilité aux hormones proche de la sensibilité humaine.

En ce qui concerne le cancer mammaire, les carcinomes du rat et de l'homme présentent des développements et des caractéristiques histopathologies similaires. Les tumeurs mammaires du rat sont fortement hormono-dépendantes à la fois pour l'induction et la croissance, ressemblant ainsi aux tumeurs mammaires humaines. De plus, aucun virus ne semble être impliqué dans la carcinogenèse mammaire chez le rat et chez l'humain (contrairement à la carcinogenèse mammaire chez la souris) (**MOUSSEAU, 1977**).

Le radon est un gaz radioactif naturel, il entraîne une radio-contamination des voies respiratoires ce qui implique l'augmentation du risque de cancer du poumon. Suite à plusieurs expériences effectuer on constate après inhalation de radon qu'on dispose d'un bon modèle de cancer de poumon induit chez le rat ce dernier nous permet d'identifier et de caractériser les événements génétique contribuant au développement des tumeurs pulmonaire radon-induite qui est dirigés par des mécanismes moléculaire commun à celui de l'homme (**Youssef et al. 2015**)

Le rat est également utilisé dans l'étude de nombreux autres cancers tels que le cancer hépatique, colon et cérébrale (**Alazzouni et al. 2021**)

2-2-1-Rat nude

En particulier Le rat-taube nu (*Heterocephalus glaber*) est un rongeur mesurant 8 centimètres pour un poids moyen de 35 grammes, la colonie peut élever jusqu'à 5 portées par an, la perte de leurs fourrure est due à la température constante sous terre et l'absence d'isolation ce qui leurs confèrent une apparence particulière, et dont la durée de vie est extrêmement longue 19-32 ans.

Ils sont résistants aux cancers en empêchant de proliférer et d'engendré des tumeurs cancéreuse grâce à la production importante de grandes chaînes d'acides hyaluronique sous forme de cage autours des cellules (MOUSSEAU, 1977)



Figure 10 : rat nude (Lopez, 2013)

2-2-2-Rat wistar

La souche wistar est la plus connue et la plus répondeuse de toutes les souches de rat de laboratoire. C'est une souche consanguine de rat albinos développée à l'institut de Philadelphie en 1996 pour une utilisation dans recherche biologique et médicale. Elle est notamment la souche de rats développées pour servir d'organisme modèle a un moment où les laboratoires utilisaient principalement la souris. Le rat *wistar* se caractérise par sa tête large, ses oreilles longues, et une longue queue toujours inférieure à la longueur du corps. D'autres souches ont été développées à partir des *wistar* (Djouini et al. 2017)



Figure 11 : rat wistar (Charles River, 2012)

2-2-3-Avantages

Le modèle de rat présente un certains nombres d'avantages :

- ↻ Il jouit d'une grande longévité,
- ↻ Sa taille permet une plus grande aisance pour la chirurgie.
- ↻ Il présente aussi une meilleure résistance aux traitements anti-cancéreux.
- ↻ L'utilisation de rats en cancérologie expérimentale permet d'établir, dans une seconde espèce animale, les relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique d'un produit.
- ↻ En outre, les prélèvements sanguins peuvent être répétés sur les rats, ce qui est plus complexe chez la souris qui nécessite la mise au point de micro-méthodes de dosages des produits.
- ↻ Les rats sont dans certains cas plus proches de l'homme en termes de métabolisme.
- ↻ sa pathologie tumorale en fond un modèle de choix pour les études à long terme, notamment pour les études de vieillissement (**Reed, 2018**).

2-2-4-Inconvénients

- ↻ il présente un certain nombre d'inconvénients notamment son coût est plus élevé et son poids implique l'utilisation des doses de produits plus importantes.
- ↻ il existe également des modèles de rats développant des tumeurs spontanées ou chimio-induites, ce qui rend certaines interprétations scientifiques difficiles à adopter.
- ↻ le rat a été traditionnellement l'animal de choix dans beaucoup de projets de recherches sur la nutrition mais il ne faut pas oublier que son penchant naturel à la coprophagie qui est un régime alimentaire établi par la consommation de la matière fécale représente un facteur limitant son utilisation dans certaines de ces études.

2-3-Le Poisson-zèbre

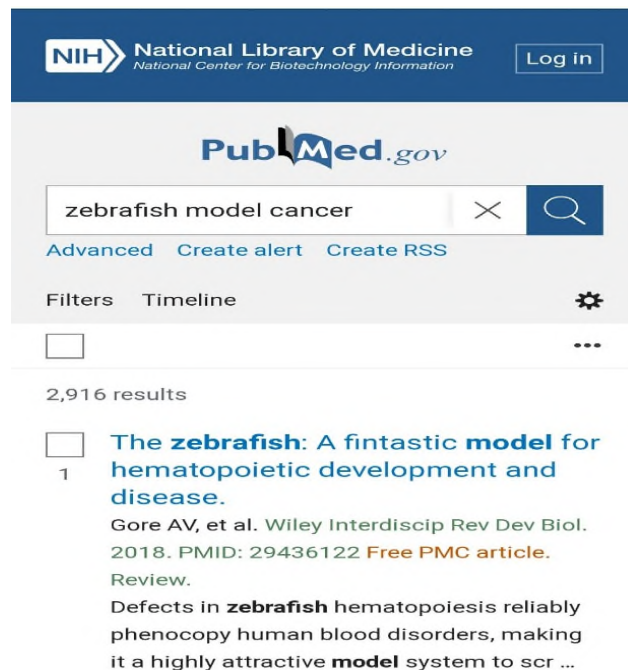


Figure 12 : capture de statistiques des études effectuées sur le poisson-zèbre (pubmed)

2-3-1-Généralités

Le poisson zèbre ou *Danio rerio* est un petit téléostéen de 3 à 4 cm de la famille des Cyprinidés originaire d'Inde et de Malaisie. C'est un poisson tropical des eaux peu profondes telles que les rizières. Il est omnivore ; d'où un appareil digestif lui permettant d'absorber des aliments d'origine végétale et animale. C'est un animal ovipare, où la femelle peut pondre jusqu'à 200 œufs tous les 10 jours. Il possède également des capacités de régénération de nombreuses parties du corps, telles que les nageoires, rétine, nerf optique et même le cœur. Bien que l'utilisation de ce modèle en cancérologie soit récente au cours des 15 dernières années, son utilisation en recherche remonte aux années 1930 (Casey and Stewart, 2020).



Figure 13 : Poisson-zèbre de souche Casper (Lopez, 2013)

2-3-2-L'utilisation du poisson zèbre dans la cancérogenèse

L'étude de processus de développement du cancer *in vivo* offre des possibilités de comprendre la biologie des cancers et de découvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte le poisson zèbre est un modèle qui a été largement appliqué dans l'étude des maladies humaine, telle que le cancer (Casey and Stewart, 2020).

Ainsi, le modèle du poisson zèbre a été utilisé pour l'étude de l'implication de la mutation *V600E* du gène B-raf dans les mélanomes. Ou encore *Hras*^{v12}. En effet, cela a permis l'étude de l'interaction entre les cellules immunitaires et tumorales aux stades précoces de la transformation maligne. La transparence des embryons et des larves de ce poisson ainsi que la facilité d'injection des cellules tumorales permettent d'obtenir une bonne visualisation en détails, et une mise en évidence de voies de signalisations importantes dans la mélanogénèse (Segaoula, 2017).

Autre fait intéressant, cette espèce est considérée comme un modèle approprié pour la recherche sur l'angiogénèse. En effet, son système vasculaire présente une forte similitude avec celui des humains. Au niveau des embryons et des larves transparentes de ce poisson on peut visualiser des vaisseaux sanguins et les processus d'organogénèse dans les phases précoces du développement embryonnaire. Cet avantage lui confère un rôle important dans l'étude de l'angiogénèse tumorale qui est un élément crucial pour la progression des cancers ainsi que la dissémination métastatique (Cagan et al. 2019)

Les différentes caractéristiques de ce modèle font de lui, une cible pour les thérapies anti-tumorales. Le développement hématopoïétique de cet animal en fait un modèle robuste pour l'observation normale et pathologique des vaisseaux sanguins, en particulier dans la recherche sur hémopathies malignes (Mendonça-Gomes et al. 2021).

De nombreux autres modèles ont été générés chez le poisson zèbre avec la mise en place de KO et KI en ciblant des oncogènes et/ou des suppresseurs de tumeurs, notamment au niveau des tissus pancréatique, hépatocellulaire, neuroblastome, ainsi que le sarcome.

2-3-3-Avantages

En oncologie, le poisson zèbre a été établi comme modèle de développement parce qu'il se prête particulièrement bien à la génétique, à l'embryologie et à l'imagerie.

Cet outil présent de nombreux avantages, on citera en autre :

- ↻ le fait que 70 % des gènes humains ont un homologue chez le poisson zèbre en font un modèle pertinent facile à manipuler et très productif. Il est intéressant de noter aussi que chez le poisson zèbre et l'humain, 80% des gènes impliqués dans les différentes pathologies sont les mêmes dans les deux espèces (**Segaoula, 2017**).
- ↻ La transparence des embryons permet de suivre précisément son développement et donc l'observation directe du comportement des cellules tumorales in vivo.
- ↻ Sa physiologie relativement bien conservée, mais aussi la grande similitude des voies de signalisation tumorale entre le poisson zèbre et l'homme permet son utilisation dans l'identification de nouvelles molécules de thérapies ciblées.
- ↻ la production rapide d'animaux de poisson zèbre fournit une plate-forme hautement évolutive pour le dépistage génétique et médicamenteux.
- ↻ D'un point de vue logistique et économique, le poisson zèbre présente un faible coût d'entretien et il n'occupe pas un vaste espace.

2-3-4-Inconvénients

- ↻ l'absence de certains organes tels que la glande mammaire et la prostate, limitant la modélisation des pathologies liées à ces tissus ainsi que l'absence de système immunitaires mature avant 28 jours de développement.
- ↻ comparé à la souris le poisson zèbre présente l'inconvénient de ne pas être assez proche de l'humain pour que l'on puisse transposer directement les résultats obtenus sur ce poisson à des mammifères et à l'humain.

2-4-Drosophile

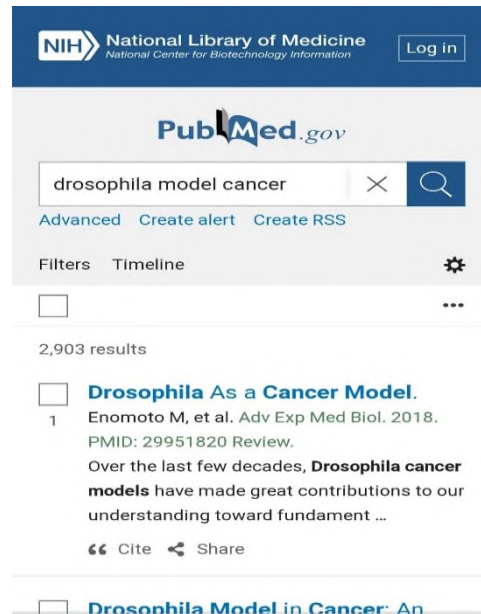


Figure 14 : capture de statistiques des études effectuées sur la Drosophile (**pubmed**)

2-4-1-Généralités

La mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*, insecte diptère holométabole c'est-à-dire qu'elle subit un développement indirect, Elle possède un cycle de reproduction qui est court (environ 10 jours à 25°C).est un organisme de choix pour les études génétiques. On l'observe fréquemment sur les fruits très mûrs, quand ils entrent en phase de décomposition, se reconnaît à son corps brun-roux et à ses antennes paraissant pectinées à la soie fourchue. Son poids est d'environ 0,54 milligrammes et entre 2 à 4 millimètre de longueur (**Perrin et al. 1999**).



Figure 15 : Adultes mâles de la drosophile à ailes tachetées. Crédits photographiques : G. Arakelian, Los Angeles County Agricultural Commissioner/Weights.

2-4-2-Utilisation en cancérologie

Grâce à la richesse de ses outils génétiques, l'utilisation du modèle de la drosophile ouvre de nombreuses possibilités pour aborder des recherches dans la biologie du cancer in vivo, en particulier celles qui sont impliquées dans la progression tumorale avec l'étude des gènes suppresseurs de tumeurs et le premier qui a été découvert c'est le Rb (Rétinoblastome), les métastases, et les interactions cellule-cellule oncogènes (**Jiang and Yu, 2017**).

On peut entre autres confirmer le potentiel tumorigénique d'un gène en injectant des cellules provenant d'un individu mutant dans l'abdomen d'un individu sain pour voir si cela mène à la formation d'une tumeur à l'endroit de l'injection. On peut aussi étudier le potentiel métastatique d'un gène en regardant la capacité des cellules injectées à aller coloniser d'autres tissus. Cette expérience a été réalisée pour différents gènes jouant un rôle dans la division asymétrique des neuroblastes « BRAT, NUMB, LGL » et conduit à la formation de tumeurs pouvant être jusqu'à cent fois plus volumineuse qu'initialement *Aurora-A* induit la formation de tumeurs lors de l'injection de cellules tumorales mutante dans l'abdomen d'un individu sain. Ce suppresseur de tumeurs conduit à la formation de tumeurs dans un grand pourcentage de cas grâce à son allèle *aura 8839* (qui code pour une protéine avec une partie C-terminale tronquée) (**Vaufrey, 2017**).

On constate aussi que l'activation des voies cancéreuses primaires dans des clones discrets peut conduire à des tumeurs agressives qui interagissent de manière complexe avec les tissus normaux voisins, ce qui provoque à son tour des aspects de progression métastatique (**Fernandes, 2009**).

Des types de tumeurs spécifiques ont été modélisés, notamment des tumeurs du poumon, côlon, thyroïde, cerveau ainsi que des leucémies. Ces modèles ont fournis des informations importantes sur les voies qui dirigent la transformation spécifique de la tumeur, mais des précautions doivent être prises pour étendre ces résultats aux mammifères (**Enomoto et al. 2018**).

2-4-3-Avantages

- ↷ Le principal bénéfice d'employer la drosophile est qu'il n'y a également aucun enjeu éthique entourant leur utilisation.
- ↷ La mouche femelle peut produire jusqu'à 1500 œufs dans sa vie, fournissant de ce fait une alimentation continue en *drosophile* neuve pour des études génétiques.
- ↷ Elle a permis d'identifier et de découvrir un grand nombre de composants clé dans les voies principales du cancer parmi lesquels on trouve RAS, NOTCH, BRAT, AURORA-A, JAK/STAT et TGF- β .
- ↷ Elle fournit un bon contexte pour examiner les interactions entre les cellules tumorales et les cellules saines voisines au sein de l'épithélium.
- ↷ le modèle de drosophile est pertinent pour la compréhension de la tumorigénèse chez les mammifères.

2-4-4-Inconvénients

- ↷ En dépit des avantages d'employer la drosophile pour vérifier les maladies humaines, il y a également plusieurs désavantages.
- ↷ Premièrement, l'anatomie du cerveau et d'autres organes importants dans la mouche sont très différents des êtres humains. De plus, les mouches diffèrent considérablement par leur système immunitaire et leur barrière hémato-encéphalique, et elles n'ont pas de thyroïde.
- ↷ Les limites de l'utilisation du modèle drosophile sont que les tumeurs sont généralement des cellules hyper-prolifératives, reflétant peu l'hétérogénéité des tumeurs observées chez la souris ou l'homme.

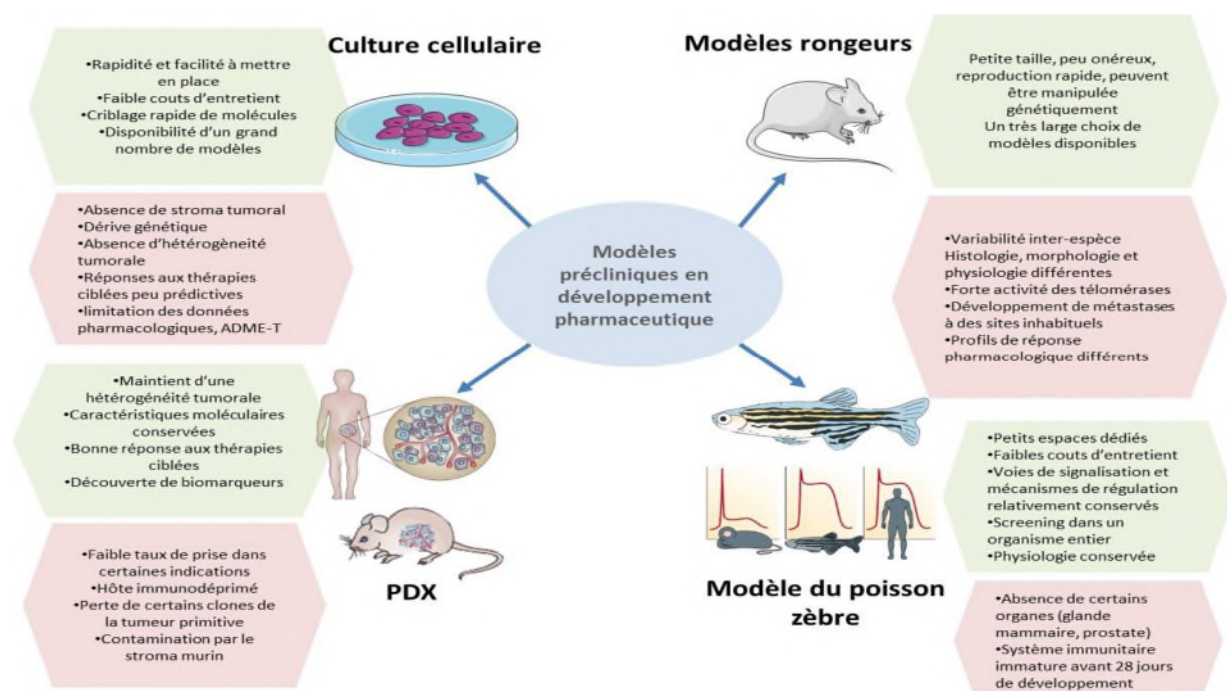


Figure 16 : Avantages et inconvénients des principaux modèles animaux utilisés dans le développement préclinique pharmaceutique.

2-5-modèle de xénogreffe

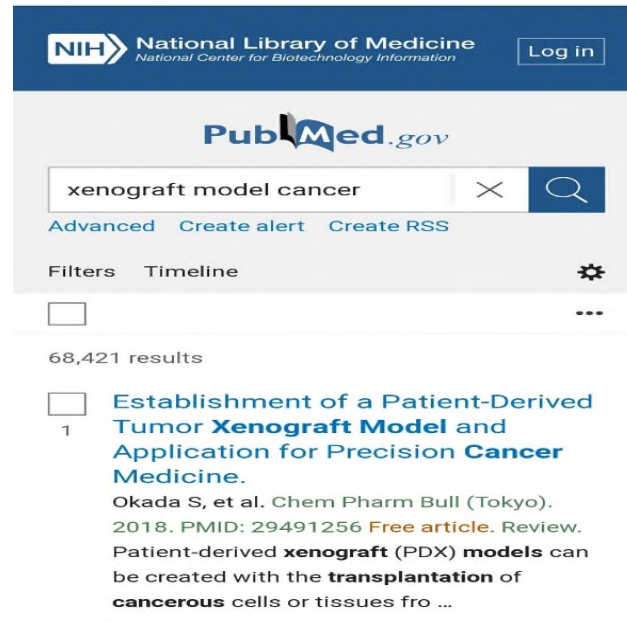


Figure 17 : capture de statistiques des études effectuées sur la xénogreffe (pubmed)

2-5-1-Généralités

La xénogreffe ou xénotransplantation (hétérogreffe) désigne la transplantation d'un greffon (un organe, un tissu ou de cellules) où le donneur est une espèce biologique différente de celle du receveur. Elle s'oppose ainsi à l'allogreffe où le greffon vient de la même espèce que le receveur (**Genton et al, 2000**).

Le porc est l'un des meilleurs animaux donneur d'organe pour l'humain, en raison notamment de sa disponibilité et la taille de ses organes, mais cette transplantation se heurte encore à d'importants risques de rejet et de transmission de virus (**Guerreschi, 2013**).

Xénotransplantation d'organes : L'organe du donneur animal, modifié génétiquement pour éviter un rejet hyper aigu, est transplanté chez un receveur d'une autre espèce par anastomose des vaisseaux de l'organe du donneur aux vaisseaux du receveur. Il en résulte une perfusion de l'organe par le sang du receveur. L'organe transplanté, par exemple le cœur, le foie, le rein, doit assurer toutes les fonctions de l'organe qu'il remplace (**Guerreschi, 2013**).

Xénotransplantation de tissus : Un fragment de tissu vivant est transplanté d'une espèce à une autre, par exemple peau, cornée, os. Une vascularisation secondaire se développera à partir des tissus du receveur (**Guerreschi, 2013**).

Xénotransplantation de cellules : Il en existe deux types : Dans le premier, les cellules modifiées génétiquement ou non, par exemple des cellules de moelle osseuse, de pancréas ou des cellules fœtales du cerveau, sont injectées dans l'organisme d'une autre espèce dans un lieu bien vascularisé : elles sécrètent des hormones ou autres facteurs permettant de pallier la déficience de certains organes ou tissus (maladie du système nerveux central, diabète, etc.). Dans le deuxième type, les cellules étrangères, souvent modifiées génétiquement, sont encapsulées dans des membranes semi-perméables qui les protègent des anticorps et des cellules immunocompétentes, lesquelles permettent néanmoins le passage par diffusion des molécules sécrétées. Ce nouveau type de thérapie a été développé dans le but de prévenir le rejet de ces cellules animales. L'implant peut être retiré de l'organisme en tout temps (**Guerreschi, 2013**).

2-5-2-Utilisation en cancérologie

Dans la recherche sur le cancer les modèles de xénogreffes consistent à implanter des cellules humaines malignes à des lignées d'animaux immunodéprimés, plus précisément les souris porteuses d'une particularité génétique réduisant fortement le phénomène de rejet, et qui permettent d'évaluer de nombreux paramètres dont l'action de molécules thérapeutique anticancéreuse. La nature des tumeurs à implanter peut provenir du même type que l'hôte qui les reçoit (greffe syngénique) tel que le modèle B16 (**Fidler et al, 1973**) ou xénogénique, on parle alors de xénogreffe (**Bibby et al, 2004 ; Ruggeri et al, 2014**). Le choix d'un type de xénogreffe par rapport à un autres est assez complexe il dépend de la nature des cellules utilisés, et de ce qu'on veut observer. Il existe une multitude de preuve montrant l'importance du choix de la voie d'injection dans la pertinence des modèles de xénogreffes, Plusieurs sites d'injection peuvent être envisagés, sous-cutané (*greffe hétérotopique*) qui est le site de référence de transplantation, Mais il ne se présente pas clairement comme le site optimal pour toutes les xénogreffes. Ou site-spécifique (*greffe orthopique*) ils sont classiquement considérés comme « plus lourds » dans leur mise en œuvre, ils ont le mérite d'aboutir à la formation de tumeurs dans un microenvironnement tumoral plus représentatif des nombreuses situations retrouvées en clinique (**Huynh et al, 2011**).

Les Modèles syngénique

Dans les modèles syngénique, le receveur est greffé avec une tumeur provenant d'un donneur de la même espèce. Ces modèles permettent l'étude des relations complexes entre cancer et système immunitaire et l'évaluation de l'efficacité des thérapies immuno-modulatrices par l'utilisation de souris immunocompétente. Cependant, il existe une faible corrélation entre l'activité thérapeutique des molécules évaluées dans les modèles syngéniques et leur efficacité chez l'homme, en raison de la différence biologique des cellules tumorales murines et de leurs équivalents humains (**Goldwirt et al. 2015**).

Les modèles ectopique ou hétérotopique

Il s'agit d'une greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée sur un site ne correspondant pas à celui de la tumeur d'origine. Ces greffes sont le plus souvent réalisées en sous-cutané, ce qui permet de suivre la croissance de la tumeur. Ces modèles sont simples à mettre en œuvre et à surveiller, mais ne permettent pas d'analyser les interactions entre la tumeur et l'environnement spécifique de l'organe impliqué (**Teicher ,2006**).

Les modèles orthotopique

C'est une greffe réalisée sur un site correspondant à celui de la tumeur d'origine Les modèles orthotopiques sont plus difficiles à produire, cependant, ils permettent d'observer l'effet sur le microenvironnement et celui sur l'envahissement métastatique.

Ces modèles ont permis d'améliorer notre compréhension des mécanismes de la progression du cancer et ont fourni des outils précieux pour le développement de nouveaux traitements contre le cancer. En outre, ces modèles précliniques sont utilisés pour prédire la réponse clinique aux agents anticancéreux.

2-5-3-Avantages

- ⇒ il est établi que les xéngreffes développent plus souvent des métastases quand elles sont greffées de manière orthotopique (**Guerreschi, 2013**).
- ⇒ Le modèle de xéngreffe partage plusieurs caractéristiques importantes avec les tumeurs humaines ; le modèle implique une tumeur tridimensionnelle vascularisée, se développant dans un organisme vivant avec homéostasie, tolérance aux médicaments et métabolisme.
- ⇒ les xéngreffes conservent les interactions tumeur-stroma, qui sont connues pour contribuer à la tumorigenèse.

- ↷ modèles syngéniques sont intéressants pour comprendre les relations complexes entre cancer et système immunitaire, ainsi que pour tester l'efficacité des thérapies visant à stimuler ce dernier.
- ↷ le modèle de xéno greffe constitue une étape intermédiaire vers la complexité du cancer humain (**Wong et al, 2019**).
- ↷ Les xéno greffes permettent un développement plus rapide des tumeurs.
- ↷ Les xéno greffes ectopiques, simples à réaliser et facilement reproductibles, sont utiles lorsque l'on veut évaluer l'efficacité d'un grand nombre de molécules.
- ↷ xéno greffes orthotopiques, elles reproduisent plus fidèlement le microenvironnement de l'adénocarcinome colique et permettent d'obtenir des métastases plus nombreuses (**Lopez, 2013**).

2-5-4-Inconvénients

- ↷ Le principal inconvénient de cet outil serait l'absence d'un système immunitaire intact et d'un microenvironnement tumoral adapté
- ↷ Les xéno greffes hétérotopiques sous-cutanées ne donnent que très rarement lieu à une évolution métastatique quel que soit la tumeur solide xéno greffée (sein, poumon, prostate, mélanome) (**Fidler, 1991**). (Pierre Guerreschi. Place des modèles murins dans la compréhension et l'adaptation de la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2013. Français. NNT : 2013LIL2S021. tel-01002671)
- ↷ Il existe un risque de transmission de maladies infectieuses animales zoonotiques à l'homme, qui peut être minimisé par le contrôle du donneur mais qui ne peut être aboli. De plus, les problèmes immunitaires sont importants (intolérance au « non soi ») (**Sharpless et al, 2006 ; Khaled et Liu, 2004**).
- ↷ le modèle manque de certaines caractéristiques des tumeurs humaines telles que l'hétérogénéité intra et inter tumorale, le stroma humain, la pharmacocinétique humaine et un système immunitaire (**Hutchinson, 2011**).
- ↷ Toutefois, la xéno transplantation comporte également de multiples limitations incluant le rejet immunologique du tissu animal, l'incompatibilité moléculaire, la différence métabolique entre l'organe donneur et l'homme.

2-6- Modèle transgénique

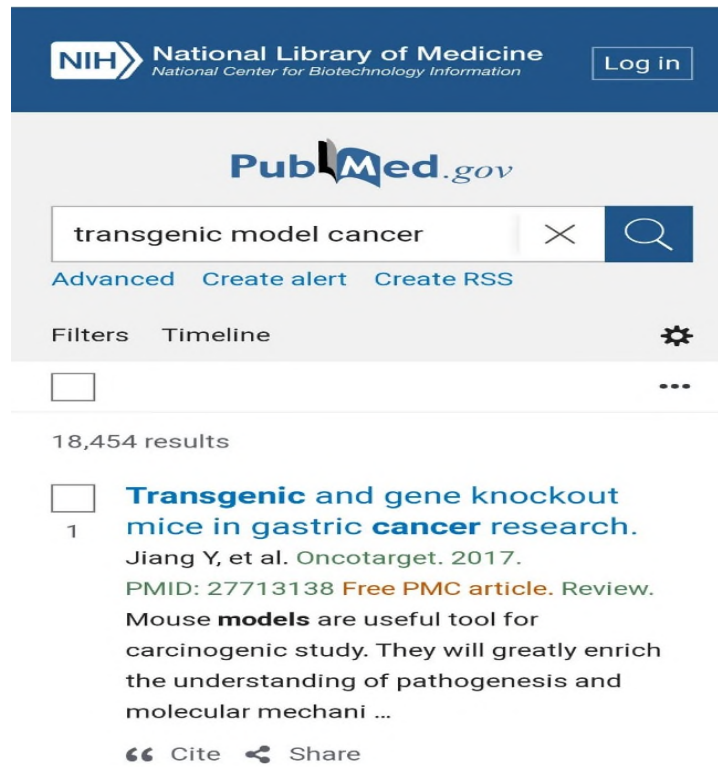


Figure 18 : capture de statistiques des études effectuées sur la transgénique (pubmed)

2-6-1-Généralités

Un animal transgénique est un animal dont le génome a subi une modification par l'introduction via transgénèse. La transgénèse est un processus au travers duquel se transfèrent des informations génétiques (ADN ou ARN) d'un organisme à un autre. Ce transfert concerne un ou plusieurs gènes précédemment sélectionnés, extraits et isolés. De nombreuses techniques de transfert existent, on cite : la Transgénèse par micro-injection de zygotes, par manipulation de cellules embryonnaires, enfin par transformation des cellules somatiques et transfert de noyaux ou clonage (Lopez, 2013).

Il existe des millions d'animaux transgéniques, créés en laboratoires à des fins de recherche : principalement des rats et souris, mais aussi des lapins, des chèvres, des vaches. Ils sont utilisés

pour étudier les mécanismes génétiques, mimer des maladies humaines notamment le cancer, le diabète et l'anxiété, tester ou synthétiser des molécules (**Goldwirt et al. 2015**).

2-6-2-Utilisation en cancérologie

(GEM : Genetically Engineered Mouse) : peuvent exister sous la forme de systèmes conditionnels ou inductibles, leur manipulation peut se faire à plusieurs niveaux, allant de la cellule souche embryonnaire à l'organisme entier. Ils sont induits soit par activation d'oncogènes (Kras, Nras) ou par inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (p53, p16Ink4a) (**Lartigue, 2013**).

Cependant, une délétion au niveau du gène p53^{-/-} conduit au développement de sarcomes chez la souris celle du gène Brca1 pour l'étude des tumeurs mammaires et enfin, l'activation conditionnelle de l'oncogène Kras (LSL-K-rasG12D) produisant des modèles de carcinome pulmonaire (**Segaoula, 2017**).

-plusieurs types de modèles transgéniques ont été mis au point pour mieux comprendre la progression du cancer colorectal et développer de nouvelles thérapies (**Lartigue, 2013**).

2-6-3-Avantages

- ↪ Les modèles transgéniques produisent également peu ou pas de métastases.
- ↪ Certains animaux transgéniques servent à fabriquer des produits thérapeutiques et d'autres pourraient être utilisés comme donneurs d'organes en vue de la xénotransplantation, à titre d'exemple le porc transgénique dont les organes pourront être greffés chez les humains. L'un des aspects du système immunitaire humain reconnaît et détruit toutes les cellules ne possédant pas à leur surface une «étiquette particulière de cellule humaine ». Ces étiquettes sont simplement des protéines de surface distinctes que l'on retrouve uniquement sur les cellules humaines. On a mis au point des porcs transgéniques qui possèdent le gène codant pour une protéine humaine de surface. Par conséquent, ces porcs ont des organes dotés de protéines portant l'étiquette « cellule humaine », qui empêchent cette partie du système immunitaire humain d'attaquer et de détruire l'organe.
- ↪ l'amélioration de la production animale et la qualité des produits, la création de produits nouveaux d'origine animal, pourraient se réaliser à court ou à moyen terme.

- ⇒ Ils sont principalement utilisés pour connaître le rôle d'un gène dans la pathogenèse du cancer.

2-6-4-Inconvénients

- ⇒ Les tumeurs obtenues sont génétiquement et histologiquement proches des tumeurs humaines, mais mettent plus de temps à se développer que dans d'autres modèles.
- ⇒ Des gènes ont été injectés dans des embryons de multiples espèces moutonnes, lapin, porc, poulet, des problèmes techniques, liés en particulier à la difficulté de bien voir les noyaux, font que les rendements sont en général largement inférieurs à ceux qu'on obtient avec les embryons de souris.
- ⇒ Ce sont des systèmes irréversibles qui peuvent parfois produire des effets « off Target » dans les tissus avoisinants.
- ⇒ dans certains cas Knock out sont non viable le fœtus n'est pas viable des 13 et 5 semaine du développement.
- ⇒ l'impossibilité de contrôle du site d'intégration ainsi que le nombre de copies insérées dans le génome qui peuvent parfois altérer le niveau d'expression du transgène, ou conduire à des phénotypes inattendus ou à des embryons non-viables.

	Type de modèle		Type de cellule tumorale		
Syngénique ou allogreffe	Murine	Immunocompétent	Sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Cellules tumorales murines • Faible représentation de la maladie humaine • Ne permet pas de tester les anticorps humanisés • Site non naturel de la tumeur 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu coûteux • Hôte immunocompétent • Reproductible • Facilement réalisable • Un grand nombre d'animaux peuvent être générés • Grande variété de types de tumeurs générées
Xénogreffe ectopique	Humaine	Immunodéficient	Sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodépression • Représentation différente de la maladie humaine • Site non naturel de la tumeur • Microenvironnement de la tumeur murin 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu coûteux • Facilement réalisable • Reproductible • Homogène • Un grand nombre d'animaux peuvent être générés
Xénogreffe orthotopique	Humaine	Immunodéficient	Organe d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodépression • Nécessite des compétences chirurgicales • Microenvironnement de la tumeur murin • Difficulté à suivre la cinétique tumorale 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût relativement faible par rapport aux GEMM • Hôtes facilement disponibles • Tumeurs au sein des sites naturels • Peut mimer les métastases humaines
GEMM transgénique	Murine	Immunocompétent	Organe d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux • Programmes de sélection compliqués • Pénétrance et latence des tumeurs variables • Expérience limitée 	<ul style="list-style-type: none"> • Similitude avec le cancer humain • Hétérogène • Immunocompétent • Permet d'étudier les cellules tumorales et le microenvironnement

GEMM endogène	Murine	Immunocompétent	Organe d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à suivre la cinétique tumorale • Mutation des gènes trouvés dans toutes les cellules de l'organisme • Niveaux non physiologiques des gènes mutés 	<ul style="list-style-type: none"> • Similitude avec le cancer humain • Hétérogène • Immunocompétent • Permet d'étudier les cellules tumorales et le microenvironnement
				<ul style="list-style-type: none"> • Coûteux • Programmes de sélection compliqués • Pénétrance et latence des tumeurs variables • Expérience limitée 	

2-7-Lapin

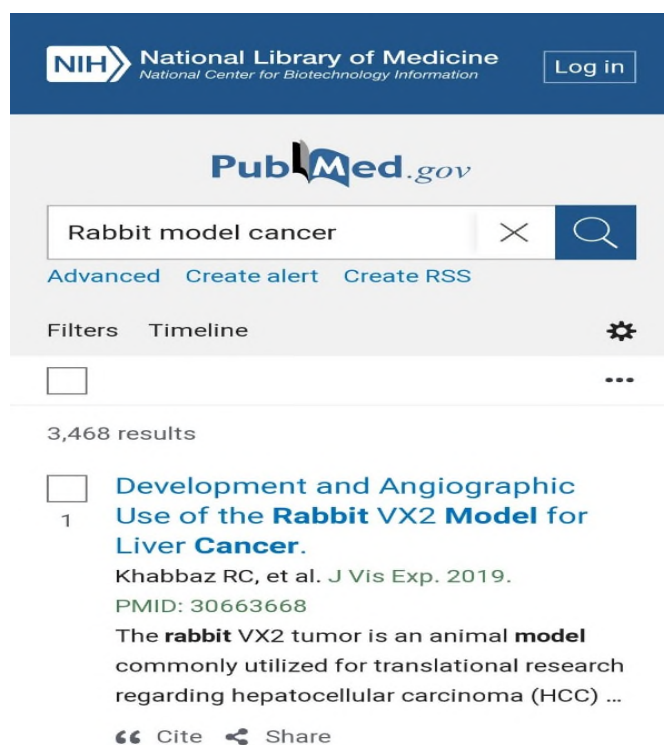


Figure 19 : capture de statistiques des études effectuées sur le Lapin (pubmed)

2-7-1 Généralités

Le lapin est un petit mammifère herbivore, reconnaissable à ses longues oreilles et à sa petite queue touffue. Il en existe de nombreuses espèces sauvages, et une espèce domestique. Ils vivent en groupe et la durée de la gestation pour la femelle est de 29-35 jours. Cette dernière peut avoir entre 4 et 12 petits. Les petits à leur naissance pèsent entre 30 et 80 grammes. Sa taille varie entre 21 à 45 cm. Cette boule de poils est reconnaissable à ses longues oreilles et à son corps compact (**Dewre and Drion, 2006**).

Le Lapin de garenne ou Lapin commun (*Oryctolagus cuniculus*) est une espèce de mammifères lagomorphes de la famille des Léporidés. Il est parfois utile pour des modèles nécessitant des organismes plus grands que ceux des rongeurs. Par exemple, l'implantation par

thoraco-scopie de cellules cancéreuse dans l'espace pleural est bien plus facile chez le lapin que chez la souris (Lopez, 2013).

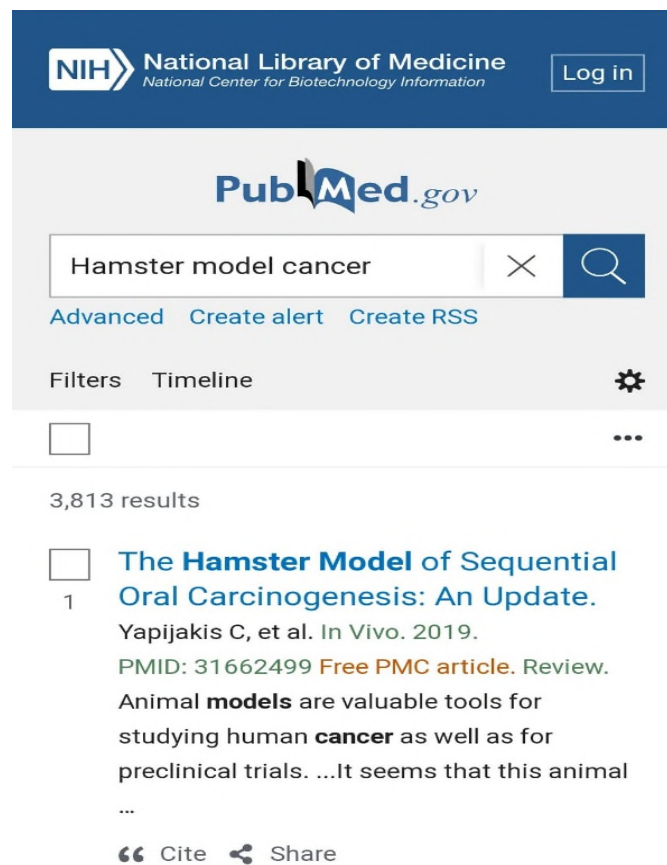
2-7-2-Avantages

⇒ Il est phylogénétiquement plus proche de l'homme. Sa manipulation est aisée, et sa taille permet d'obtenir facilement des échantillons tissulaires, sanguins et de produire des antisérums. De plus, son taux de reproduction élevé et l'intervalle de génération relativement court, lui ajoute une qualité supplémentaire (Dewre and Drion, 2006).



Figure 20 : lapin (Charles River, 2012)

2-8-Hamster



The screenshot shows the PubMed.gov search interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are visible, along with a 'Log in' button. The search bar contains the text 'Hamster model cancer'. Below the search bar, there are links for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS'. The search results section shows '3,813 results'. The first result is titled 'The Hamster Model of Sequential Oral Carcinogenesis: An Update.' by Yapijakis C, et al. In Vivo. 2019. The PMID is 31662499. The abstract snippet reads: 'Animal models are valuable tools for studying human cancer as well as for preclinical trials. ...It seems that this animal ...'. At the bottom of the result, there are 'Cite' and 'Share' options.

Figure 21 : capture de statistiques des études effectuées sur le Hamster (**pubmed**)

Hamster d'orée *crictus auratus* à une tête qui montre deux yeux noir saillants et deux petites oreilles arrondie .sa queue ce réduit à un simple appendice poilu.il possède des abajoues dont lesquelles il accumule de la nourriture en quantité parfois très importante. Il se caractérise aussi par une durée de gestation entre 17 et 19 jours et une taille d'environ 6,7centimètre. C'est un modèle d'étude des pathologies infectieuses, cardiovasculaire, des études sur le métabolisme la nutrition les dents (carie) et la production expérimentale de tumeurs tel que le cancer du pancréas, le carcinome épidermoïde buccal et le lymphome (**Lopez, 2013**).



Figure 22 : Hamster (**Charles River, 2012**)



Conclusion Générale

Les modèles expérimentaux *in vivo* et *in vitro* utilisés dans le domaine de la recherche en cancérologie ont évolué en relation étroite avec les connaissances de la communauté scientifique au sujet de la biologie des tumeurs et leurs processus de transformations. Toutefois, malgré les différentes avancées réalisées grâce à l'utilisation de ces différents modèles, ces derniers ne restent pas assez prédictifs et bien souvent non-adaptés, notamment à cause d'une niche tumorale inexistante. C'est pourquoi il est aujourd'hui essentiel de travailler sur des systèmes plus sensibles et mimant plus fidèlement la pathologie humaine, en mettant en point des techniques permettant de faire cultiver en laboratoire des organes vivants humains destinés à la transplantation.

L'organogénèse expérimentale en est toujours à ses balbutiements, le but est d'avoir recours à des organes cultivés *in vitro*, certains essais cliniques ont été concluants. Cette perspective d'organogénèse au laboratoire, reste l'une des meilleures pistes pour le développement de stratégies anti-tumorales de plus en plus efficaces pour les décennies à venir.



Références Bibliographiques

A

Alazzouni, A.S., Dkhil, M.A., Gadelmawla, M.H., Gabri, M.S., Farag, A.H., Hassan, B.N., 2021. Ferulic acid as anticarcinogenic agent against 1, 2-dimethylhydrazine induced colon cancer in rats. *Journal of King Saud University-Science* 33(2), 101354.

Aubry, K., 2008. Création et caractérisation de modèles animaux de cancers de la sphère oto-rhino-laryngologique chez des rats immunocompétents. Limoges.

B

Bastide, N., 2012. Fer héminique et cancérogénèse colorectale : étude des mécanismes et recherche de stratégie préventives. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.

Bleijs, M., van de Wetering, M., Clevers, H., Drost, J., 2019. Xenograft and organoid model systems in cancer research. *The EMBO journal* 38(15), e101654

C

Cagan, R.L., Zon, L.I., White, R.M., 2019. Modeling cancer with flies and fish. *Developmental cell* 49(3), 317-324.

Casey, M.J., Stewart, R.A., 2020. Pediatric cancer models in zebrafish. *Trends in cancer* 6(5), 407-418.

Church RJ, Gatti DM, Urban TJ, et al. Sensitivity to hepatotoxicity due to epigallocatechin gallate is affected by genetic background in diversity outbred mice. *Food Chem Toxicol.* 2015 ; 76 : 19–26.

D

Descat, F., 2002. Hématologie du rat : hémogramme et myélogramme

Dewre, R., Drion, P., 2006. Vers une meilleure gestion du lapin en tant qu'animal de laboratoire : état des lieux et perspectives, *Annales Médecine Vétérinaire.* pp. 153-162.

Djouini, A., Haloui, M., Bakeche, A., Boutefnouchet, I., Bairi, A., Tahraoui, A., 2017. Approche quantitative des comportements nocturnes chez le rat wistar. *Journal of Animal and Plant Sciences* 34, 5482-5490.

Dupont-Monod, J., 2014. Etablissement et exploitation d'une lignée cellulaire de gliome canin pour la recherche thérapeutique.

E

Enomoto, M., Siow, C., Igaki, T., 2018. Drosophila as a cancer model. *Drosophila Models for Human Diseases*, 173-194.

F

Fernandes, I., 2009. Etude fonctionnelle des protéines à domaine Zona Pellucida au cours de la morphogenèse épidermique embryonnaire chez la Drosophile. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.

G

Genton, N., Baertschi, B., Dermange, F., Hartmann, Y., Geannet, M., Rothlin, M., Schaad, B., Schorderet, D., Stratenwerth, G., Thomann, P., 2000. Principes médico-éthiques concernant les xénotransplantations. Bulletin des Médecins Suisses 31, 1724-1730.

Goldwirt, L., Lebbé, C., Mourah, S., 2015. Modèles tumoraux précliniques pour guider le développement thérapeutique en oncologie.

J

Jiang, Y., Yu, Y., 2017. Transgenic and gene knockout mice in gastric cancer research. *Oncotarget* 8(2), 3696.

K

Kelland, L., 2004. "Of mice and men": values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *European journal of cancer* 40(6), 827-836.

Kocere, A., Resseguier, J., Wohlmann, J., Skjeldal, F.M., Khan, S., Speth, M., Dal, N.-J.K., Ng, M.Y.W., Alonso-Rodriguez, N., Scarpa, E., 2020. Real-time imaging of polymersome nanoparticles in zebrafish embryos engrafted with melanoma cancer cells: Localization, toxicity and treatment analysis. *EBioMedicine* 58, 102902.

Kohnken R, Porcu P, Mishra A. Overview of the use of murine models in leukemia and lymphoma research. *Front Oncol.* 2017 ; 7 : 22(souris utilisation en cancéro)

L

Lam CR, Wong HK, Nai S, Chua CK, Tan NS, Tan LP. A 3D biomimetic model of tissue stiffness interface for cancer drug testing. *Mol Pharm* 2014 ; 11: 2016-21

Lartigue, Danaé. Les modèles murins de cancer du sein : synthèse bibliographique et contribution à la constitution d'une banque de xénotreffes de tumeurs primaires dérivées de patientes. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 93 p.

Latour S, Le Morvan V, Bresson-Bépoldin L. Les modèles innovants de culture en trois dimensions : défis et opportunités pour la recherche en cancérologie. *Innov Ther Oncol* 2018 ;

4 : 25-36. doi : 10.1684/ito.2018.0109

Lepesant, J.-A., 2011. La drosophile: un organisme modèle pour l'étude des pathologies humaines. *Annales de pathologie (Print)* 31.

Lopez, M., 2013. Les modèles murins de cancers: synthèse bibliographique et contribution à la mise en place d'un modèle orthotopique de cancer du côlon pour des études précliniques d'évaluation thérapeutique

M

Mendonça-Gomes, J.M., Valverde, T.M., da Mata Martins, T.M., Charlie-Silva, I., Padovani, B.N., Fénero, C.M., da Silva, E.M., Domingues, R.Z., Melo-Hoyos, D.C., Corrêa-Junior, J.D., 2021. Long-term dexamethasone treatment increases the engraftment efficiency of human breast cancer cells in adult zebrafish. *Fish and Shellfish Immunology Reports* 2, 100007.

MOUSSEAU, Y., 1977. Bénéfices de la combinaison Fingolimod/Sunitinib malate sur un modèle de cancer du sein chez le rat. UNIVERSITE DE LIMOGES.

N

Nascimento-Gonçalves E, Faustino-Rocha AI, Seixas F, et al. Modelling human prostate cancer: Rat models. *Life Sci.* 2018 ; 203 : 210–224

Nathan, J., Kannan, R.R., 2020. Antiangiogenic molecules from marine actinomycetes and the importance of using zebrafish model in cancer research. *Heliyon* 6(12), e05662.

P

(Pierre Guerreschi. Place des modèles murins dans la compréhension et l'adaptation de la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique. *Médecine humaine et pathologie.* Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2013. Français. NNT : 2013LIL2S021. tel-01002671)

Perrin, L., Arquier, N., Sémériva, M., 1999. Les relations entre croissance et prolifération reconsidérées chez la drosophile.

R

Radermacher P, Haouzi P. A mouse is not a rat is not a man: species-specific metabolic responses to sepsis - a nail in the coffin of murine models for critical care research?. *Intensive Care Med Exp.* 2013 ; 1 : 26.

Reed RB, Goldberg MS. New developments in genetic rat models of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018 ; 33 : 717–729.

S

Sarah Hassan. Etudes pharmacologiques d'un modèle cellulaire 2D/3D dans le cancer hépato-

pancréatique. Cancer. Université de Strasbourg, 2018. Français. NNT : 2018STRAJ037. tel-02918206

Segaoula Zacharie, 2017. Pertinence et validations préclinique et clinique du modèle spontané canin de mélanome dans le développement thérapeutique en oncologie.

Singh, D., Singh, M., Yadav, E., Falls, N., Dangi, D.S., Kumar, V., Ramteke, P.W., Verma, A., 2018. Attenuation of diethylnitrosamine (DEN)-Induced hepatic cancer in experimental model of Wistar rats by Carissa carandas embedded silver nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 108, 757-765.

T

Talmadge JE, Singh RK, Fidler IJ, et al. Murine models to evaluate novel and conventional therapeutic strategies for cancer. *Am J Pathol.* 2007; 170: 793–804. (Souris utilisation en cancéro)

(Teicher BA. Tumor models for efficacy determination. *Mol Cancer Ther* 2006;5(10):2435-43).

Tostivint V, et al. Progrès dans l'étude du cancer de la prostate : la culture cellulaire en trois dimensions reproduit ex vivo les caractéristiques des tumeurs prostatiques. *Presse Med.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.06.014>

THIBAULT-DUPREY, K., VRIGNAUD, P., DUDOIGNON, N., DANGLES-MARIE, V., 2011. Ethique, expérimentation animale et recherche en cancérologie. *STAL37* (2ème)

V

Vaufrey, L., 2017. Étude du rôle de la kinase Aurora-A dans le développement de la larve et du cerveau de *Drosophila melanogaster*. Rennes 1.

W

Weiss MB, Abel EV, Mayberry MM, Basile KJ, Berger AC, Aplin AE. TWIST1 is an ERK1/2 effector that promotes invasion and regulates MMP-1 expression in human melanoma cells. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 6382-92

(Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation des taux de réussite des essais cliniques et des paramètres associés. *Bio statistique* 2019; 20(2):273–86).

Y

Youssef, K.M., Ezzo, A.M., El-Sayed, M.I., Hazzaa, A.A., EL-Medany, A.H., Arafa, M., 2015. Chemopreventive effects of curcumin analogs in DMH-Induced colon cancer in albino rat's model. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 1(2), 57-72.

Résumé

Les pathologies cancéreuses sont connues de l'Homme depuis très longtemps, en témoigne les récits des pharaons égyptiens traitant de ces pathologies. Dès lors, notre envie de comprendre les différentes facettes de ces pathologies n'a pas cessé de grandir. Ainsi, la recherche en cancérologie est devenue un élément central dans la lutte contre le cancer et elle a permis des progrès réels qui se sont traduits notamment par une amélioration des taux de survie et de guérison et de la qualité de vie des patients.

La naissance de l'oncologie expérimentale et l'apparition des premiers modèles, qu'il soit *in vivo*, *in vitro* ou même *in silico*, a pour but de tester la validité d'une hypothèse, en reproduisant un processus et en faisant varier les paramètres, l'un après l'autre, au cours de l'expérience.

La première partie est consacrée aux modèles de culture cellulaire en oncologie, culture 2D et la culture 3D, qui même si ils sont plus éloignés de l'Homme par rapport aux modèles animaux, ils restent néanmoins très intéressants à utiliser en complément de ces derniers. Car, ils permettent une analyse mécanistique plus spécifique, plus rapide et plus simple que lors des études *in vivo*.

La seconde partie est dédiée à l'étude bibliographique des modèles animaux en cancérologie, Etant donné l'importance médicale de la connaissance des cancers, il sera présenté ici les Différents modèles existants, (souris, rats, poisson zèbre, drosophile, xénotransgreffe, transgénique) Ainsi que leurs apports spécifiques et leurs limites pour la compréhension de la maladie cancéreuse et de son évolution.

Cette revue de la littérature concernant les modèles utilisés en cancérologie nous permet de mettre à jour la nécessité de développer des modèles expérimentaux plus complexes, afin de conduire des études plus pertinentes, mais aussi afin de respecter les règles éthiques et juridiques reconnues afin de perfectionner les thérapies anticancéreuses disponibles ou d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nouvelles approches thérapeutiques.

Mots clés : Modèle animaux, culture cellulaire, Cancer

Abstract

Cancerous pathologies have been known to mankind for a very long time, as evidenced by the accounts of the Egyptian pharaohs dealing with these pathologies. Since then, our desire to understand the different facets of these pathologies has not stopped growing. Thus, cancer research has become a central element in the fight against cancer and has allowed real progress to be made, notably in improving survival and cure rates and the quality of life of patients.

The birth of experimental oncology and the appearance of the first models, whether *in vivo*, *in vitro* or even *in silico*, aims at testing the validity of a hypothesis, by reproducing a process and varying the parameters, one after the other, during the experiment.

The first part is devoted to cell culture models in oncology, 2D culture and 3D culture, which even if they are further away from humans compared to animal models, they are still very interesting to use in addition to the latter. They allow a more specific, faster and simpler mechanistic analysis than *in vivo* studies.

The second part is dedicated to the bibliographic study of animal models in cancerology,

Given the medical importance of knowledge of cancers, it will be presented here the

Different existing models (mouse, rat, zebrafish, drosophila, xenograft, transgenic)

As well as their specific contributions and their limits for the understanding of the cancerous disease and its evolution.

This review of the literature concerning the models used in cancerology allows us to update the need to develop more complex experimental models, in order to conduct more relevant studies, but also to respect the ethical and legal rules recognized in order to improve the available anti-cancer therapies or to evaluate the effectiveness and tolerance of new therapeutic approaches.

Keywords : cell growth, animal model, cancers