

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE – ALGER

**PROJET DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

THEME

**Les animaux de laboratoire comme modèle
expérimental en cancérologie**

Présenté par : **Chelouche Sana**

Laker Rostom

Soutenu le : **23 juin 2008**

Le jury :

Présidente:	Mme Hafsi .F	Chargée de cours à l'ENV d'Alger.
Examineur :	Mr Laamari .A	Chargé de cours à l'ENV d'Alger.
Examinatrice :	Mlle Iles .I	Chargée de cours à l'ENV d'Alger.
Examineur :	Mr Mohammedi. D	Chargé de cours à l'ENV d'Alger.
Promotrice :	Mme Derdour.S.Y	Chargée de cours à l'ENV d'Alger.

Année universitaire : 2007/2008.

Remerciements:

Nous tenons avant tout à remercier Mme HAFSI F. de nous avoir fait l'honneur de présider notre jury mais aussi d'avoir fortement contribué à l'amélioration de notre diction grâce aux exposés auxquels elle nous habitués dès la troisième année.

Nous adressons notre profonde gratitude à notre promotrice Mme DERDOUR S.Y. pour avoir bien voulu nous encadrer, pour sa disponibilité, son dynamisme, ses précieux conseils et surtout de nous avoir proposé de travailler sur un thème aussi passionnant.

Nous vous savons également gré à Mr LAAMARI A. d'avoir lui aussi su nous préparer à la présentation de notre projet de fin d'étude et d'avoir guidé notre travail durant les deux pré soutenances.

Nos remerciements s'adressent également à Mlle ILES I. pour avoir accepté de faire partie de notre jury et de nous avoir appris à aimer l'animal.

Nous remercions Mr MOHAMMEDI D. pour avoir accepté de faire partie de notre jury, mais également de nous avoir introduits au monde de la toxicologie.

A Mr GOUSSEM R. que nous aurions aimé avoir parmi nos membres du jury, merci de nous avoir encouragés lors de notre pré soutenance.

En souvenir de la sortie pédagogique qu'il a très professionnellement et humainement encadrée, un grand merci à Mr SOUAMES S.

A l'ensemble du corps enseignant, à notre directeur, nous témoignons de notre immense gratitude.

Dédicaces :

Je dédie ce modeste travail à mes parents, à ma chère mère, qui m'a toujours encouragé et couvert d'amour ainsi qu'à mon père qui a toujours fait que je ne manque jamais de rien, je vous aime.

A mes adorables soeurs Hind et Bouchra, au frère que je n'ai jamais eu lyad et au petit Assil.

A tous les membres de la famille Laker, particulièrement, à mes défunts grands-parents Mohamed et Zohra.

A tous les membres de la famille Mihoub, particulièrement, à mes grands-mères Lucienne et Oum Nayel, mon oncle Mohammed et mes tantes Halima, Fatma.

A Mme Derdour et Mme Chahed sans qui, rien de tout ceci n'aurait été possible.

A tous mes enseignants, particulièrement, Mlle Tennah, Mr Khelef et Mr et Mme Zouambi.

A mon amie et binôme.

A toute ma promotion, particulièrement Zimou, Gnou, Bouf, Mimouna, Naro et Rym.

A tous mes amis : Tarek, Mehdi, Sou, Bachir, Sperper, Smina, Radwan, Djbilou et Igui.

Au fidèle Kimo.

Enfin, que Dieu guide mes pas et me permette d'avoir une vie professionnelle des meilleures.

Rostom

Dédicaces :

A la mémoire de deux grandes dames, Professeur Mokhtari Radia qui a consacré toute sa vie à la médecine et ma grand-mère qui ne jurait que par la science.

A mes parents : à la plus dévouée et aimante de toutes les mamans, la mienne, et mon cher père pour son amour et ses encouragements et sans qui je n'aurais jamais pu être à l'heure pour mes cours.

A mes deux rayons de soleil, Hamza et Farès.

A Docteur Mokhtari Salima, tu demeureras un exemple pour moi.

A l'amie de toujours, Ilhem.

A ma grand-mère, mes tantes oncles et nombreux cousins.

Un grand merci à mon binôme, pour son amitié et agréables conditions dans lesquelles nous avons pu travailler.

A l'ensemble de mes enseignants envers qui je suis très reconnaissante spécialement à Mme Chahed.

A l'ensemble des étudiants de ma promotion, à Bouf, Zimou, Khadidja, Narimène Sofiane et très particulièrement à mes amies membres de l'association des V.I.P.

A mes nombreux amis.

A mes deux tata, Samia et Ghania.

A Clad, merci d'exister.

Enfin à la vie, puisse-t-elle me réserver d'autres réussites.

Sana

Sommaire

INTRODUCTION	1
I GENERALITES	3
I.1 Sur l'expérimentation	3
I.1.1 Modèle animal.....	3
I.1.1.1 Classification des modèles animaux	3
I.1.1.2 Choix du modèle animal.....	3
I.1.2 L'expérience	5
I.1.3 Les établissements d'expérimentation.....	6
I.1.4 Les animaux utilisés.....	6
I.1.4.1 Origine	6
I.1.4.2 Nature.....	6
I.1.4.3 Nombre.....	6
I.1.4.4 Devenir.....	7
I.2 Sur le cancer	7
I.2.1 Définition.....	7
I.2.2 Classification des tumeurs malignes	7
I.2.3 Facteurs externes.....	9
I.2.3.1 Les virus.....	9
I.2.3.2 Les parasites.....	9
I.2.3.3 Les bactéries	10
I.2.3.4 Les rayonnements	10
I.2.3.5 L'alimentation	10
I.2.3.6 Le tabac	10
I.2.3.7 L'alcool	11
I.2.3.8 Les agents chimiques	11
I.2.3.9 La pollution.....	12
I.2.4 Facteurs internes.....	12
I.2.4.1 Le terrain génétique.....	12
I.2.4.2 L'influence hormonale.....	12

I.2.5 Bases et principes de la thérapeutique anticancéreuse.....	13
I.2.5.1 La thérapeutique chirurgicale	13
I.2.5.1.1 La chirurgie préventive ou prophylactique.....	13
I.2.5.1.2 La chirurgie exploratrice à visée diagnostic et pronostic.....	13
I.2.5.1.3 La chirurgie à visée curative ou chirurgie radicale.....	14
I.2.5.1.4 La chirurgie palliative.....	14
I.2.5.2 La cryochirurgie	14
I.2.5.3 La radiothérapie	15
I.2.5.4 La chimiothérapie	16
I.2.5.5 L'immunothérapie	16
I.2.5.6 L'hormonothérapie	16
II TROIS GRANDS TYPES D'EXPERIMENTATION.....	17
II.1 Tumeurs spontanées chez la souris modifiée génétiquement.....	17
II.2 Tumeurs greffées chez la souris nude.....	18
II.3 Tumeurs induites chimiquement ou physiquement.....	18
III QUELQUES EXPERIMENTATIONS	19
III.1 Sur la souris.....	19
III.1.1 Découverte d'une nouvelle cellule immunitaire anti tumorale.....	19
III.1.2 Cancer du sein.....	20
III.1.3 Tumeur d'Ewing.....	21
III.1.4 Glioblastome.....	22
III.1.5 Cancer de la prostate.....	22
III.1.6 Mélanome.....	23
III.2 Sur le poisson.....	26
III.2.1 Poisson zèbre.....	26
III.2.2 Xiphophorus.....	26
III.3 Sur le rat.....	28
III.3.1 Dichloroacétate.....	28

III.3.2 Cancer du sein.....	29
IV DISCUSSION.....	30
CONCLUSION.....	34

INTRODUCTION :

L'animal, cet être étrange a depuis toujours fasciné l'Homme, suscité sa curiosité et son intérêt. Ce dernier a su s'en servir mais aussi en faire un compagnon. Il est également et sans nul doute le plus grand ami de la science.

Cette étroite relation animal- science remonte, en fait, à l'année 1852, année durant laquelle le célèbre physiologiste Claude Bernard, fondateur de la « médecine expérimentale » découvrait sur le chien, la fonction glycogénique du foie, marquant ainsi le début d'une nouvelle ère triomphante, celle de l'expérimentation animale.

Cependant, si l'on devait remonter jusqu'à l'origine de l'introduction de l'animal dans la science, on se retrouverait au XVI^{ème} siècle. Dès la Renaissance, Léonard de Vinci et Vésale ont utilisé des cadavres d'animaux pour déterminer le positionnement des différents organes, ce qui a d'ailleurs poussé les biologistes à aller plus loin. C'est ainsi qu'un siècle plus tard, Harvey (1578 - 1657) a réussi à définir les fonctions de ces différents organes, mais cette fois-ci sur le vivant de l'animal. Il pratiqua la vivisection, grâce à laquelle, il fut l'un des pionniers de la quantification (mesure du volume sanguin) et prouva donc la circularité du sang, concept fondateur de la physiologie moderne.

Le travail que nous avons réalisé tentera de mettre l'accent sur l'utilisation de l'animal de laboratoire en cancérologie, à des fins de diagnostic et de thérapeutique entre autres, et le rôle non négligeable que ce dernier peut jouer.

Tout au long de notre étude, nous essayerons de faire un assemblage des plus récentes mais aussi des plus importantes avancées en matière de résultats apportés en cancérologie grâce à l'animal de laboratoire. Les recherches auxquelles nous avons pu avoir accès, nous ont permis de noter bon nombre de résultats que nous avons dû trier et placer dans un chapitre qui sera intitulé « quelques expérimentations ». Mais avant, nous devons passer par des généralités qui engloberont des définitions relatives à la cancérologie, mais aussi, et parce que, constituant l'essentiel de notre travail, des informations liées à l'expérimentation seront parcourues.

Un chapitre sera également consacré aux types d'expérimentations, il abordera les trois grands types d'expérimentations et les modifications génétiques praticables. Il est possible d'obtenir des rats, des chèvres ou des lapins transgéniques mais la souris est l'espèce sur laquelle la majorité des travaux a été faite.

Grâce aux expérimentations que nous traiterons, l'importance du modèle animal en cancérologie sera mise en exergue. Les résultats obtenus par la multitude de recherches et

travaux dans ce sens en témoigneront. Ceci soulignera également le considérable progrès que les scientifiques, biologistes et médecins auront accompli.

Et comme le perfectionnement ne vient pas sans apporter de « mais », nous allons au terme du travail révéler les défaillances que peut contenir ce type de procédés, ceci fera l'objet de la discussion. Effectivement, entre associations et éthique de plus en plus rigoureuse qui s'en mêlent, les chercheurs initialement confrontés aux scientifiques du courant adverse, n'ont pas fini de lutter pour poursuivre leur chemin, qu'ils oublient néanmoins, l'époque de l'utilisation en toute impunité de l'animal dans leurs laboratoires. Aujourd'hui, les directives qui régissent la sphère scientifique, promettent d'être encore plus strictes et ne se limitent plus au bien-être de l'animal dans sa cage et les modalités de l'expérience.

I GENERALITES:

I.1 Généralités sur l'expérimentation :

I.1.1 Modèle animal:

Il se définit selon “*L’American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging*”, comme suit:

« En recherche biomédicale, un modèle animal est un modèle permettant l'étude de données de référence sur la biologie ou le comportement, ou chez lequel on peut étudier un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales. »

(Conseil canadien de protection des animaux « ccpa »,1993).

I.1.1.1 Classification des modèles animaux :

Les animaux utilisés dans la recherche, peuvent être classifiés comme suit :

- modèle naturel : la maladie à étudier est présente naturellement chez le modèle animal.
- modèle expérimental : la maladie est reproduite expérimentalement chez le modèle animal, exemple : induction du cancer par une substance cancérogène.
- modèle modifié génétiquement : animal dont le matériel génétique est manipulé, qu'on abordera plus tard.
- modèle négatif : animal qui résiste à une maladie, étudié pour comprendre les causes de cette résistance.
- modèle orphelin : animal chez lequel une maladie apparaît naturellement, mais il n'existe pas d'équivalent chez l'homme.

(Conseil canadien de protection des animaux « ccpa »,1993).

I.1.1.2 Choix d'un modèle animal :

Avant de choisir un modèle animal, le chercheur doit envisager des solutions autres que l'emploi d'animaux vivants (directive européenne 86 /609, article7, 2) (Conseil canadien de protection des animaux « ccpa »,1993), de nombreux facteurs peuvent influencer le choix du modèle animal comme :

- pertinence du modèle pour l'étude envisagée.
- caractéristiques génétiques du modèle.
- réponses de l'animal aux procédures.
- aspects environnementaux.
- données générales disponibles sur le modèle en particulier.
- disponibilité de l'espèce.
- nombre nécessaire pour que l'expérience soit statistiquement valide.
- durée de vie de l'animal employé comme modèle.
- taille de l'animal utilisé comme modèle.
- prix de l'animal et coût des soins à lui prodiguer.
- installations nécessaires pour héberger l'animal de façon convenable.

Après avoir choisi le modèle animal, il est primordial de maîtriser les facteurs non expérimentaux qui peuvent influencer la réponse du modèle et qui peuvent être regroupés comme suit :

- facteurs liés à l'animal.
- facteurs physiques ou environnementaux.
- facteurs liés à l'entretien, aux soins et à la manipulation.
- facteurs liés à la manipulation aux fins de la recherche (Conseil canadien de protection des animaux « ccpa »,1993).

Ces différents facteurs sont schématisés dans la **figure 1** :

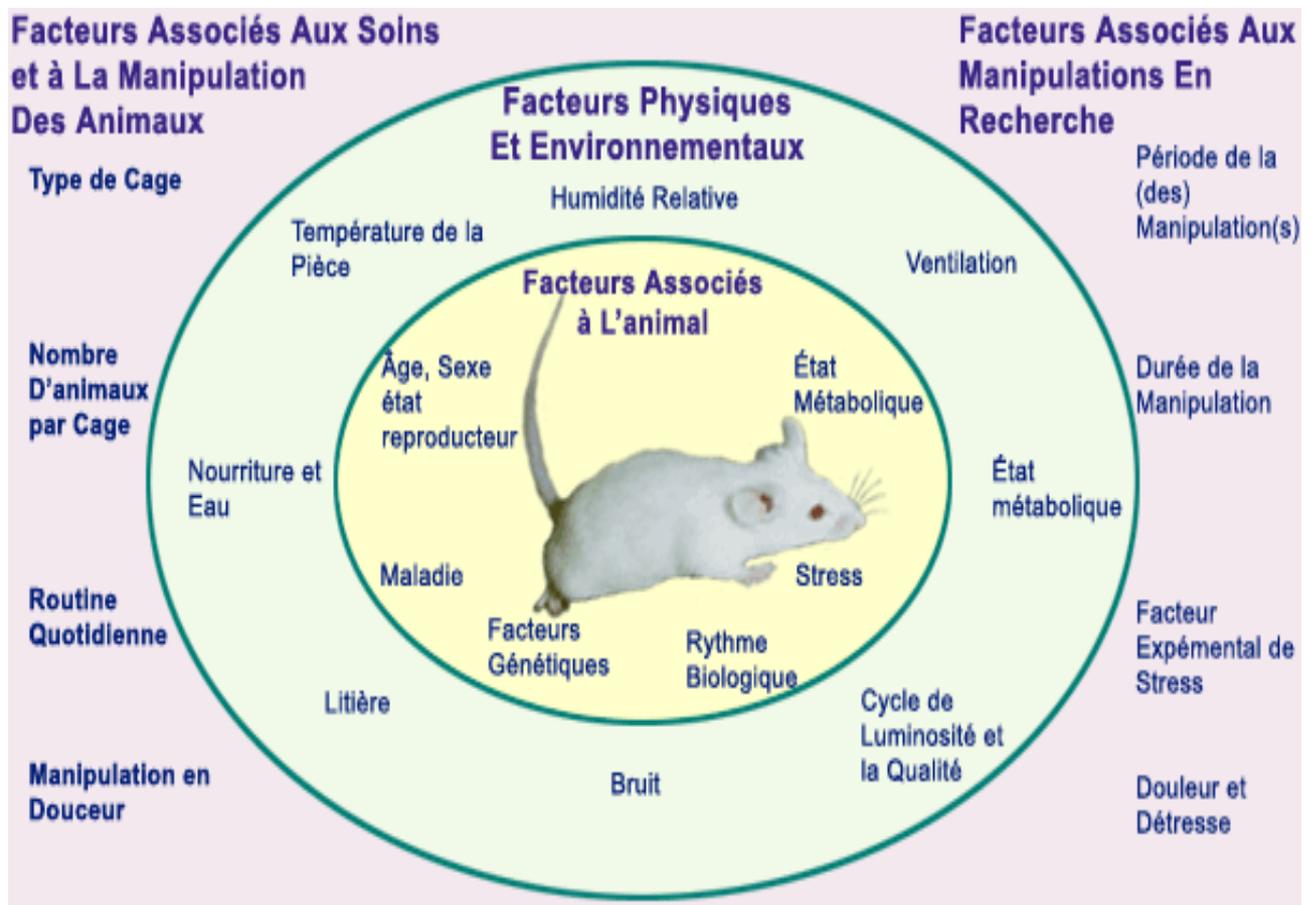


Figure 1 : Facteurs non expérimentaux qui peuvent influencer la réponse du modèle animal. (Conseil canadien de protection des animaux « ccpa »,1993).

I.1.2 L'expérience :

Se définit selon la directive européenne du 24 novembre 1986, comme suit :

toute utilisation d'un animal à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques susceptibles de causer à cet animal des douleurs, des souffrances de l'angoisse ou des dommages durables ,y compris toutes interventions visant à aboutir à la naissance d'un animal dans ces conditions ou susceptibles d'aboutir à une telle naissance, mais à l'exception des méthodes les moins douloureuses acceptées par la pratique moderne (c'est à dire des méthodes «humaines») pour le sacrifice ou le marquage des animaux . Une expérience commence au moment où un animal est préparé pour la première fois aux fins d'utilisation et se termine lorsqu'aucune observation ne doit plus être faite ; la suppression des douleurs, des souffrances, de l'angoisse ou des dommages durables du fait de l'utilisation efficace d'un anesthésique, d'un antalgique ou d'une autre méthode ne place pas l'utilisation d'un animal en dehors du champ d'application de la présente définition. Les actes vétérinaires pratiqués dans les exploitations agricoles ou en clinique à des fins non expérimentales sont exclus

(directive européenne 86 /609, article 2).

I.1.3 Les établissements d'expérimentation :

Il s'agit de tout établissement dans lequel des animaux sont utilisés pour des expériences (directive européenne 86 /609, article 2).

I.1.4 Les animaux utilisés

La directive européenne (86 /609) impose l'origine, la nature, le nombre mais aussi le devenir des animaux de laboratoires.

I.1.4.1 Origine :

Les animaux peuvent avoir plusieurs origines :

- les laboratoires eux-mêmes qui possèdent leurs propres élevages.
- les établissements d'élevages déclarés, qui doivent maîtriser la reproduction et être contrôlés par des vétérinaires inspecteurs.
- les établissements de fourniture déclarés commercialisant, contrôlés par des vétérinaires inspecteurs
- les fournisseurs occasionnels.
- le don des animaux.

I.1.4.2 Nature :

Les animaux qui sont utilisés ou qui sont destinés à être utilisés dans des expériences (directive européenne 86 /609, article 2).

I.1.4.3 Nombre :

La directive impose à chaque Etat membre de publier périodiquement des informations statistiques concernant le nombre et la nature des animaux, afin de maîtriser la situation, de suivre l'évolution de l'utilisation des différentes espèces (directive européenne 86 /609, article 13).

Ainsi en 1997, le nombre en France était de 2 609 320, dont 90% de rongeurs, (une baisse de 30% du nombre total par rapport à 1990, une baisse de 44% du nombre des chiens utilisés et

une baisse de 29% du nombre des chats).

I.1.4.4 Devenir :

A la fin de toute expérience, il est décidé si l'animal doit être gardé en vie ou sacrifié selon une méthode humaine, cette décision est prise par un vétérinaire ou par une personne compétente :

- si l'animal doit être gardé en vie, il doit recevoir les soins nécessités par son état de santé, être placé sous la surveillance d'un vétérinaire ou d'une autre personne compétente, et être hébergé dans des conditions fixées par la directive européenne dans l'article 5 (directive européenne 86 /609, article 9). .

I.2. Généralités sur le cancer :

I.2.1 Définition du cancer :

Pathologie caractérisée par la présence de néoformations appelées tumeurs, qui résultent de la prolifération anarchique des cellules d'un tissu ou d'un organe.

Cette prolifération résulte des mutations dans les gènes de l'apoptose (mort cellulaire programmée), de la croissance et de division cellulaire, sous l'action des différents agents oncogènes (Asselah F., 2005) (<http://www.futura-sciences.com>).

I.2.2 Classification des tumeurs malignes

Les tumeurs sont classées d'un point de vue anatomopathologique, en fonction du tissu d'origine et en fonction de leur caractère bénin ou malin (**tableau 1**) (Asselah F., 2005)

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs malignes.

Tissu d'origine	Cancer
Epithélium malpighien	Carcinome épidermoïde
Epithélium transitionnel	Carcinome transitionnel
Epithélium glandulaire	Adénocarcinome
Conjonctif	
Fibrocytaire	Fibrosarcome
Histiocytaire	Histiocytome malin fibreux (HTF)
Adipeux	Liposarcome
Cartilagineux	Chondrosarcome
Osseux	Ostéosarcome
Muscle strié	Rhabdomyosarcome
Muscle lisse	Léiomyosarcome
Synovial	Synoviosarcome
Vasculaire	Angiosarcome
Hématopoïétique	Lymphome malin
Nerveux	Glioblastome Schwannome malin
Mésothélial	Mésothéliome malin
Mélanique	Mélanome malin
Germinal	Séminome Dysgerminome
Embryonnaire	
Placenta	Choriocarcinome
Disque embryonnaire	Carcinome embryonnaire

I.2.3 Facteurs externes:

I.2.3.1 Les virus:

En 1911, Peyton Roux a démontré l'origine virale du sarcome musculaire chez la poule, appelé RSV (Roux sarcoma virus) ; on distingue aujourd'hui deux grandes familles de virus oncogènes représentées dans le **tableau 2** (Asselah F., 2005).

Tableau 2 : Principaux virus oncogènes.

Virus	Tumeurs associées
Désoxyvirus (ADN) Papillomavirus Virus de l'hépatite B et C Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Cancer du col de l'utérus Hépatocarcinome Lymphome de Burkitt Carcinome du nasopharynx.
Ribovirus (ARN) HTLV-1 (human T leukemia virus)	Leucémie

I.2.3.2 Les parasites :

Schistosoma haematobium responsable de la bilharziose, provoque des tumeurs framboisées ou bilharziome de la vessie et le cancer du foie chez l'homme (Héron J.F., 2008).

Spirocerca lupi est associé au cancer de l'œsophage chez les carnivores dans les régions chaudes (Magnol J.P., Achache S., 1983).

I.2.3.3 Les bactéries :

Il existe une relation entre la présence d'*Helicobacter pylori* et le cancer de l'estomac (Héron J.F., 2008).

I.2.3.4 Les rayonnements :

On en distingue deux : non ionisants et ionisants.

Les radiations non ionisantes sont peu pénétrantes et donc peu dangereuses sauf pour l'œil et la peau.

- Exemple : les rayons solaires provoquent des épithéliomas et des mélanomes.

Les radiations ionisantes (l'ionisation est la rupture de la liaison entre le noyau d'un atome et l'un de ses électrons) provoquent des altérations chromosomiques qui sont à l'origine des tumeurs.

Exemple :

Les bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki et l'explosion de Tchernobyl ont provoqué divers types de cancers (Asselah F., 2005) (<http://www.cancer.ca>).

I.2.3.5 L'alimentation :

On peut considérer plusieurs facteurs de risque, à savoir :

- les contaminations par des toxines naturelles, comme les mycotoxines en particulier l'aflatoxine B1 qui provoque le carcinome hépatocellulaire.

- les contaminants comme les pesticides.

- les déséquilibres comme l'excès en lipides (<http://www.iarc.fr>).

I.2.3.6 Le tabac :

Le tabac constitue une cause très importante, le lien établit de façon indiscutable à la fois par l'épidémiologie et par la biologie, avec les cancers des organes suivants :

- les poumons, le larynx, la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, la vessie, et le pancréas (Héron J.F., 2008).

Ces cancers sont rares chez les non fumeurs, de plus, la fréquence est élevée pour les cancers suivants chez les fumeurs :

- le cancer du sein, des reins, du col utérin, du rhino-pharynx, de l'estomac et du sang.

Cela peut s'expliquer par les nombreux produits cancérigènes qui ont été retrouvés dans le tabac, parmi ceux-ci :

- les nitrosamines : nitrites combinées aux protéines animales, ayant la propriété de conservateurs, retrouvés aussi dans les aliments et cause le cancer de l'estomac et des voies biliaires.

- les hydrocarbures aromatiques polycycliques

- les hydrocarbures hétérocycliques

- le benzène

- le polonium - 210 radioactif (Héron J.F., 2008).

I.2.3.7 L'alcool :

Ce produit augmente le risque du cancer du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie on observe surtout une synergie tabac-alcool (Héron J.F., 2008).

I.2.3.8 Les agents chimiques :

En 1775, Sir Percival Pott découvre le premier cancer professionnel, celui des adultes ayant travaillé comme ramoneur pendant leur enfance, c'est en fait, la suie déposée en permanence dans les plis de peau qui provoque des tumeurs du scrotum (Magnol J.P., Achache S., 1983)

(<http://www.ifmt.auf.org>).

Tableau 3 : Principales tumeurs chimio-induites.

Substance cancérigène	Type de cancer induit
Nitrosamine	estomac, œsophage, voies biliaires
Aflatoxine	foie
Arsenic	peau, vessie
Amiante	plèvre, poumon
Goudrons	peau, vessie

I.2.3.9 La pollution :

La pollution chimique et électromagnétique ont un impact réel sur la survenue des cancers.

I.2.4 Facteurs internes :

I.2.4.1 Le terrain génétique :

Dans l'espèce humaine, il existe des cancers héréditaires comme:

- rétinoblastome chez l'enfant appelé « œil de chat ».
- adénomatose pluriglandulaire (tumeurs glandulaires sécrétantes de l'hypophyse, de la corticosurrénale, de la thyroïde, de la parathyroïde et du pancréas endocrine).

Ainsi quelques aberrations génétiques sont intimement liées aux cancers du sang comme :

- trisomie 21
- syndrome de Klinefelter XXY, XXXY (Asselah F., 2005)

I.2.4.2 L'influence hormonale :

On a soupçonné depuis longtemps l'incrimination des hormones dans certain nombre de cancers appelés cancers hormono-dépendants, telle que :

- le cancer du sein, de la prostate, du corps de l'utérus, de la thyroïde et de l'ovaire.

Ainsi Charles Huggins montrait déjà en 1941, que la suppression des androgènes (soit physiquement par castration, soit par administration des anti-androgènes) fait régresser le cancer de la prostate, ce qui lui a valu le prix Nobel en 1966.

Donc les hormones peuvent à la fois causer et guérir le cancer, comme le *tamoxifène* (anti-œstrogène) utilisé en hormonothérapie du cancer du sein, augmente considérablement le risque du cancer de l'endomètre (Héron J.F., 2003).

I.2.5 Bases et principes de la thérapeutique anti-cancéreuse :

I.2.5.1 La thérapeutique chirurgicale :

Elle a constitué pendant longtemps la seule arme dirigée contre le cancer et reste actuelle dans le traitement des tumeurs solides pour toutes les espèces. Si des contre indications existent, si des incertitudes persistent (traitement des adénopathies et des métastases parenchymateuses ...) elle demeure en oncologie vétérinaire, la clef de voûte de la thérapeutique anticancéreuse par son efficacité, sa simplicité et son caractère économique (Magnol J.P., Achache S., 1983).

Ses modalités sont variables selon qu'elle s'adresse à des lésions précancéreuses ou à des cancers limités ou étendus.

On distingue :

I.2.5.1.1 La chirurgie préventive ou prophylactique :

Elle consiste en l'extirpation des lésions précancéreuses (Héron J.F., 2008).

Exemples :

- l'ablation des ovaires chez la chienne avant les premières chaleurs, en prévention des tumeurs mammaires.
- l'ablation du testicule cryptorchide pour prévenir sa cancérisation.

I.2.5.1.2 La chirurgie exploratrice à visée diagnostic et pronostic :

Elle comporte la *biopsie préopératoire*, la *biopsie -exérèse* et la *thoracotomie ou laparotomie* (Héron J.F., 2008).

I.2.5.1.3 La chirurgie à visée curative ou chirurgie radicale :

Elle a pour but d'extirper la totalité ou la majeure partie du tissu cancéreux (Héron J.F., 2008).

- ablation de la tumeur de la tumeur ou organe porteur du néoplasme :
 - ablation totale (ovaire, mamelle, testicule, os, rein, thyroïde, surrénales...)
 - ablation partielle (foie, poumon...)
- ablation des chaînes ganglionnaires satellites ou curage ganglionnaire.
- ablation des tissus (en général conjonctivo-adipeux) compris entre la tumeur primitive et les aires ganglionnaires de drainage = exérèse monobloc.
- exérèse des métastases ou métastasectomie.

I.2.5.1.4 La chirurgie palliative :

La chirurgie à visée curative n'a plus sa place ici et cède le pas aux autres modalités thérapeutiques.

La chirurgie palliative vise à améliorer de façon transitoire le confort de la survie (Héron J.F., 2008).

I.2.5.2 La cryochirurgie :

Cette technique vise à détruire les tissus pathologiques en particulier tumoraux, grâce à l'utilisation contrôlée du froid, dont le mode d'action, aujourd'hui assez bien connu, passe par plusieurs phases. La cryothérapie dispose d'un matériel particulier, plus ou moins sophistiqué utilisé selon une méthode bien codifiée (Magnol J.P., Achache S., 1983).

Si la cryothérapie ne doit pas se substituer systématiquement aux autres modalités thérapeutiques, elle représente néanmoins, pour des indications précises, une méthode précieuse aux résultats encourageants.

Mode d'action du froid = cryodestruction

La phase cryolésionnelle qui correspond à l'application d'un froid de l'ordre de -20° à -30° est suivie d'une phase de cryonécrose et d'immunostimulation. La chute de l'escarre autorise la cicatrisation.

La règle d'or de la cryochirurgie est la congélation rapide suivie de décongélation lente.

I.2.5.3 La radiothérapie :

Aux côtés de la chirurgie et de la chimiothérapie, la radiothérapie occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique contre le cancer utilisant les rayonnements ionisants (Héron J.F., 2008).

On distingue :

- la radiothérapie externe où la source d'irradiation est située à l'extérieur de l'organisme.
- la curiethérapie où la source d'irradiation est située à l'intérieur de l'organisme :
 - curiethérapie interstitielle : sources placées dans la tumeur.
 - curiethérapie endocavitaire : sources placées à l'intérieur de la cavité naturelle où se développe la tumeur.

Indications de la radiothérapie :

Les indications de la radiothérapie dépendent essentiellement de l'extension, du volume de la tumeur et de sa topographie (Magnol J.P., Achache S., 1983).

-L'extension :

Ex : cancer localisé justiciable d'un traitement local (épithélioma basocellulaire de la peau.)

-Site et volume :

-tumeur de faible volume, mais peu accessible à la chirurgie (épithélioma ORL, cancer du col utérin).

-tumeur volumineuse, dans ce cas, la radiothérapie n'aura d'autre prétention que de réduire le volume tumoral, précédant et facilitant ainsi l'exérèse chirurgicale (il s'agit là de la radiothérapie réductrice préopératoire).

Cependant, et le plus souvent, la réalité clinique est loin d'être aussi schématique, et la plupart des cancers doivent, par conséquent, faire l'objet de thérapeutiques associées.

I.2.5.4 La chimiothérapie :

La chimiothérapie a pour but de détruire, à l'aide d'agents antimitotiques, les cellules cancéreuses en agissant de façon élective sur leur multiplication (Héron J.F., 2008).

Limite :

Les drogues antimitotiques agissent presque toujours sur les cellules en multiplication, que celles-ci soient néoplasiques ou normales (tissus ou organes à renouvellement rapide) Ce sont par ordre de gravité décroissant, les tissus suivants :

- les tissus hématolymphopoiétiques (aplasie médullaire, immunodépression).
- la muqueuse intestinale (ulcères, vomissements, diarrhée).
- la peau (alopécie).
- les gonades (stérilité).

I.2.5.5 L'immunothérapie :

Le but est de stimuler les défenses immunitaires de l'hôte, en particulier ses défenses immunitaires (il s'agit donc d'une immunostimulation). Les cellules tumorales porteuses de néoantigènes membranaires se trouvent alors face à un système immunitaire compétent et deviennent candidates au rejet.

L'immunothérapie occupe une place bien définie dans la stratégie anticancéreuse. Ses modalités sont théoriquement nombreuses. Quelques résultats ponctuels semblent acquis chez l'Homme et l'animal (Magnol J.P., Achache S., 1983).

I.2.5.6 L'hormonothérapie :

Dirigée contre les cancers hormonodépendants (Héron J.F., 2003), les hormones utilisées ont trois principaux mécanismes d'action :

- disparition de l'hormone stimulante par la castration.
- action d'une antihormone agissant sur le récepteur, comme les anti-œstrogènes pour le cancer du sein et les anti-androgènes pour le cancer de la prostate.
- inhibition de la synthèse des hormones ou du dérivé actif.

II TROIS GRANDS TYPES D'EXPERIMENTATIONS :

II.1 Tumeurs spontanées chez la souris modifiée génétiquement :

Ce sont des tumeurs rencontrées chez les souris dont le génome est modifié, elles sont représentées par les souris mutées et transgéniques.

Souris mutées : ce sont des souris ayant subi des mutations de certains gènes responsables de la croissance, la division et l'apoptose cellulaire.

Ces souris sont obtenues par transfert de cellules souches embryonnaires. Le gène recherché est isolé et génétiquement modifié, de façon à ce qu'il ne fonctionne plus ; puis, il est injecté dans les cellules souches de la souris. Le gène non fonctionnel trouve et change de place avec la version normale ; ces cellules sont injectées dans une souris femelle (mère porteuse) et les souriceaux seront porteurs du gène muté (Corpet D., Pierre F.) (<http://www.biofondations.gc>).

Exemple : la souris p53 mutante (gène p53 suppresseur de tumeur) et par le fait de la fréquence des tumeurs spontanées, représente un élément d'étude en cancérologie.

Souris transgéniques : ce sont des souris dont le génome a été modifié par addition d'ADN humain, elles sont obtenues par micro-injection d'ADN dans un œuf de souris fertilisé. Les souriceaux nés à partir de ces œufs sont accouplés aux souris normales et cet accouplement produira des souris ayant une intégration stable de l'ADN supplémentaire (Corpet D., Pierre F.) ([http://www.biofondations gc](http://www.biofondations.gc)).

Tableau 4 : Tumeurs spontanées chez la souris. (Magnol J.P., Achache S, 1983)

Souches de souris	Siège des tumeurs	Type des tumeurs
A S.W.R	Poumon	Adénocarcinomes
C3H, A D.D, D.B.A/2	Mamelle	Adénocarcinomes
C3H, C.B.A	Foie	Hépatomes
A.K.R C58 S.J.L N.Z.B	Organe hématolymphopoïétique	Leucoses Hématosarcomes

II.2 Tumeurs greffées chez la souris nude :

Il s'agit de la xénogreffe (greffe dont le donneur et le receveur ne sont pas de la même espèce) des tumeurs humaines chez une souris qui possède un système immunitaire déficient, pour éviter les rejets, cette suppression du système immunitaire sert à évaluer l'action des agents anticancéreux testés sur ces animaux en dehors de toute intervention endogène (Corpet D., Pierre F.).

II.3 Tumeurs induites chimiquement ou physiquement :

Sous l'action d'un agent oncogène chimique ou physique (rayons UV, tabac, traumatismes, alcool...), des tumeurs sont induites (Corpet D., Pierre F.).

Exemple :

- l'aflatoxine B1 produite par *Aspergillus flavus*, provoque le cancer du foie (F Asselah, 2005).
- l'amiante (minéraux à texture fibreuse utilisés en l'industrie) provoque des mésothéliomes (Asselah F., 2005).
- l'arsenic (élément chimique qui tire son nom du grec *arsenikon* « qui dompte le mâle »), provoque le cancer cutané et le cancer du poumon (Asselah F., 2005).
- la diméthylhydrazine (utilisé comme carburant $\text{NH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), administrée aux rats par voie sous-cutanée, puis activée au niveau du foie, arrive aux intestins par voie sanguine ou biliaire, où au début, elle provoque la formation de villosités intestinales (cryptes) aberrantes, puis des tumeurs (Astorg P, 2002).

III QUELQUES EXPERIMENTATIONS :

III.1 La souris

Ce rongeur présente plusieurs avantages en raison desquels il se retrouve en tête du classement des animaux de laboratoire. Effectivement, sa grande similitude génétique avec l'homme (95% des gènes chez les rongeurs ont des équivalents chez l'être humain.), sa petite taille, l'aspect économique de son utilisation et sa reproduction facile et cycle de vie court, font d'elle l'animal de laboratoire par excellence (CORPET D., 2008).

III.1.1 Découverte d'une nouvelle cellule immunitaire anti tumorale :

Laurence Zitvogel (2006 de la revue « Nature Medicine ») a permis la découverte d'une nouvelle lignée de cellules immunitaires "tueuses de tumeurs" identifiées chez la souris. Il s'agit d'un type de cellules immunitaires appartenant au groupe des cellules dendritiques (cellules phagocytaires du système réticulohistiocytaire), sauf qu'elles sont beaucoup plus petites que ces dernières.

Ces cellules ont la particularité d'être activées *in vivo* par la combinaison de deux médicaments, le Glivec® (principe actif: Imatinib) utilisé contre certaines formes de leucémie (leucémies myéloïdes chroniques) et contre certaines variétés de cancers du tube digestif, et l'**interleukine-2 (IL-2)** utilisée dans le traitement du cancer du rein. Ces cellules, nommés **IKDC** (pour Interferon producing Killer Dendritic Cell) migrent préférentiellement vers les sites tumoraux, d'où leur intérêt particulier et sont capables d'y sécréter de l'interféron gamma puis de tuer les cellules cancéreuses.

L'interféron gamma est non seulement connu pour ses propriétés anti-angiogéniques (interrompt la formation des vaisseaux chargés d'alimenter la tumeur et provoque donc la régression voire la mort de cette dernière), mais il est capable également d'activer d'autres cellules du système immunitaire (lymphocytes T) et de participer dans l'identification de la cellule tumorale (un appui aux lymphocytes donc).

Les chercheurs effectuant leurs travaux sur les rongeurs et, en particulier sur la souris, sont prêts à affirmer que leur hypothèse est applicable sur l'Homme, ce qui moderniserait la thérapeutique en cancérologie, mais aussi dans le domaine des transplantations ainsi que de l'infectiologie.

L'équipe chargée de la recherche, a pour objectifs de lancer des essais préliminaires,

combinant le Glivec® et l'Interleukine-2, sur des patients atteints de cancers ovariens, résistants au traitement standard (celui par la Cisplatine), ainsi que sur des tumeurs gastro-intestinales résistantes au Glivec®. Ces essais devraient aboutir par l'action de l'Interleukine-2 qui aurait pour effet d'attirer les cellules IKDC au niveau de la tumeur.

Les travaux, déjà entamés sur l'animal, ont abouti sur différents cancers dont le mélanome ou le cancer du colon.

Comment manipuler les cellules immunitaires?

L'approche de base de l'utilisation de ces cellules consiste à reproduire le schéma suivant:

on isole des précurseurs de cellules dendritiques à partir du sang des monocytes. Ces cellules sont multipliées et différenciées *in vitro*. On leur donne alors l'antigène puis on les différencie en cellules matures aptes à activer les lymphocytes T ; enfin, on injecte ces cellules au patient (traitement autologue).

Ce type de stratégie a été mené dans le monde sur près de mille patients atteints de cancers avancés. Et malgré les réponses cliniques hétérogènes obtenues, le fait qu'on soit arrivé à une corrélation entre l'évolution clinique des patients et les réponses immunitaires, permet de dire que la stratégie est en bonne voie. Et l'on est sûr désormais, que son amélioration est à attendre grâce à une meilleure sélection des cellules dendritiques, l'optimisation de leur charge en antigènes, de leur activation (cytokines, ligands divers) et du suivi de la réponse immunitaire (Zitvogel L., 2006).

III.1.2 Le cancer du sein :

De récentes recherches aux Etats-Unis (Schally A., 2007), ont mis en évidence un cocktail combinant un médicament anti cancéreux à une substance neutralisant une hormone, une thérapeutique qui s'est avérée efficace et ayant permis des réductions considérables du cancer du sein chez des souris, voire même sa suppression dans certains cas.

Il a d'abord été développé une substance qui neutralise l'hormone de croissance cellulaire (la GHRH qui jouerait un rôle indirect important dans la croissance cellulaire des tissus) cette substance neutralisante découverte récemment à l'issue d'une étude faite par Andrew Schally du centre médical de la Floride du sud, est appelée la GMR-132. Utilisée seule, la GMR-132, a permis durant une période de trois semaines, de réduire les tumeurs du sein chez les souris de l'étude de 63% en moyenne.

Il faut savoir que l'anti mitotique, le Docetaxel (Taxotère®) déjà commercialisé notamment aux Etats Unis et en Europe –auquel la GMR-132 a ultérieurement été combinée- a permis seul d'entraîner une réduction de 75% durant la même période.

C'est ainsi que les recherches ont abouti à l'association de l'anti cancéreux et de la substance neutralisante, et que le « cocktail GMR-132/Docetaxel » est né, permettant la réduction d'une moyenne de 97% de la tumeur, allant jusqu'à sa suppression totale chez certaines des souris traitées. Cela a paru dans les annales de l'Académie Américaine des Sciences.

Ce qui semble être encore plus intéressant dans cette combinaison, ce sont les effets secondaires et la toxicité qui, selon les chercheurs, ne seraient pas notables (Schally A., 2007).

III.1.3 Tumeur d'Ewing :

Des chercheurs de l'Institut Curie en collaboration avec des médecins, ont mis en évidence chez la souris nude, l'efficacité d'une approche thérapeutique innovante grâce à l'association d'un interféron humain (α ou β) et un agent anti-tumoral courant, l'Ifosfamide (Mitoxana®), publiée dans la revue oncogène de novembre 2002 (Sancéau J., *et al.* 2002).

En effet, il a été observé un important effet de synergie entre l'interféron utilisé et l'agent chimio thérapeutique, induisant un prolongement de la survie des animaux porteurs de tumeurs.

Ceci a permis une nécrose des tissus tumoraux nettement plus forte que lorsque l'interféron ou l'Ifosfamide sont utilisés seuls. On note une quasi absence des divisions des cellules tumorales. Finalement, le tissu tumoral devient fibreux et se calcifie.

En fait, si l'on devait résumer, on dirait que tout se passe comme si les interférons rendaient les cellules tumorales plus sensibles à la chimiothérapie et que de son côté l'Ifosfamide augmentait la sensibilité des cellules tumorales aux effets antiprolifératifs des interférons (Sancéau J., *et al.* 2002).

III.1.4 Glioblastome :

Des chercheurs de l'université John Hopkins et de l'université de Milan ont utilisé la souris pour démontrer l'efficacité de la protéine BMP4 (Bone Morphogène Protéine) dans le traitement du glioblastome, publiée en décembre 2006 (<http://www.medicms.be>).

La **BMP4** est une protéine morphogène d'os qui fait perdre aux cellules ressemblant aux cellules souches, leur capacité à se diviser.

L'expérience s'est déroulée en deux temps :

-dans un premier temps, les chercheurs ont préparé deux lots de souris auxquels ils ont injecté des cellules de glioblastome humain dans le cerveau.

Notons que le premier lot a reçu des cellules traitées préalablement à la BMP4 d'os et que les souris n'ont pas développé de cancer.

Le deuxième lot a reçu des cellules non traitées. Les souris ont fini par développer des cancers envahissants et décédèrent après quatre mois.

-dans un second temps, ils ont injecté la BMP4 dans le cerveau des souris dont les cellules de glioblastomes avaient été implantées préalablement, ces souris ont pu survivre plus longtemps (<http://www.medicms.be>).

Selon le Docteur Alessandro Olivi, directeur de la division d'oncologie neurochirurgicale à l'université d'Hopkins, l'idée sous-jacente est de traiter les patients avec la BMP4 après l'exérèse chirurgicale du glioblastome, afin d'empêcher les récurrences et d'améliorer le temps de survie.

III.1.5 Cancer de la prostate :

Des chercheurs de l'Université du Kentucky ont réussi à mettre au point des souris transgéniques résistantes aux cancers. Ceci par addition du gène Par 4 (prostate apoptosis response 4) dans leurs génomes (Rangnekar V., 2007). Ces souris ont donc développé une résistance contre le cancer notamment le cancer de la prostate, résistance qui, de plus, est transmise aux souriceaux.

La particularité du gène Par-4 réside dans le fait de détruire les cellules cancéreuses mais pas les cellules saines, très peu de molécules en sont capables. Cette précieuse propriété confère au gène Par-4 un potentiel thérapeutique important (Rangnekar V., 2007).

Vaccin du cancer de la prostate

L'équipe du professeur Martin Kast de l'université de Californie a développé un vaccin contre le cancer de la prostate, en utilisant des souris âgées de 8 semaines, modifiées génétiquement pour développer des cancers de la prostate (Kast M., 2008).

Après une primo vaccination et un rappel à 2 semaines par un vaccin à base d'une protéine PSCA, (prostate stem cell antigen) protéine surexprimée en cas de cancer de la prostate, on a pu observer les résultats suivants:

- seulement 2 souris parmi les 20 vaccinées ont développé le cancer de la prostate à la fin de leur première année et toutes les souris non vaccinées sont mortes du cancer de la prostate.

De tels travaux permettent d'élargir l'espoir que ces vaccins ont pu apporter en matière de thérapeutique, notamment anticancéreuse. Ceci en gardant en tête le risque, non négligeable, que comporte ce type de vaccins de provoquer une maladie auto-immune en raison de la protéine naturelle dont il est composé.

III.1.6 Le mélanome :

Expérience 1)

Il s'agit d'une étude faite par une équipe de l'Institut Pasteur associée à l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), menée en collaboration avec le Service de Dermatologie de l'hôpital Saint-Louis, ouvrant un espoir important pour le traitement du mélanome.

L'issue presque systématiquement fatale des mélanomes dont l'évolution est forcément métastatique à partir d'un diamètre de 1.5mm, mais aussi leur incidence qui s'est vue doubler en l'espace de dix ans, ont poussé les chercheurs à se pencher de manière particulière sur ce type de tumeurs.

C'est donc dans le cadre du mélanome métastatique que les travaux ont été réalisés, avec pour base le principe qui dit, que le système immunitaire est capable de se défendre naturellement contre certaines tumeurs à condition que ce processus de défense ne soit pas inhibé par des mécanismes mettant les tumeurs en situation dite d'« échappement immunologique ». Aborder le traitement de ces tumeurs de cette manière permettra de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Sur un lot de malades souffrant de mélanomes métastatiques (métastases ganglionnaires), des recherches immunologiques poussées ont pu être réalisées à partir de ganglions sains et métastatiques mais aussi sur le sang des patients. Etude à l'issue de laquelle, il a été démontré que des cellules du système immunitaire, à savoir les lymphocytes Treg (pour "régulateur") étaient en fait le facteur freinant les défenses naturelles contre les cellules tumorales. Il a, en effet, été observé qu'au niveau des ganglions métastatiques, plusieurs éléments métastatiques, dont les lymphocytes T, étaient bel et bien présents et aptes à enclencher une réponse immunitaire active contre la tumeur, mais que la présence des Treg semblait les inhiber.

A la base, les Treg ont pour fonction d'empêcher les phénomènes "auto-immuns", et freiner donc les réponses immunitaires dirigées contre les cellules du "soi". Seulement, la présence de ces dernières au niveau des ganglions métastatiques en nombre deux fois plus élevé que dans les ganglions sains ou alors dans le sang des patients atteints de mélanomes -comme l'ont démontré les travaux- prouve que ces Treg sont aussi susceptibles, sur le site de la tumeur, d'empêcher l'élimination de cette dernière.

Les travaux ont abouti à la conclusion qu'une immunothérapie efficace contre le mélanome métastatique devrait passer par la suppression des Treg. Leur hypothèse est appuyée par des expériences antérieures menées sur des modèles animaux de tumeurs ayant montré que la délétion des Treg (par des anticorps bloquants), permettait de guérir définitivement ces animaux de leurs tumeurs.

Suite à ces résultats, l'objectif clinique est désormais, pour les chercheurs, de mettre en place un essai thérapeutique afin de confirmer cette hypothèse *in vivo*.

(Viguier M., *et al*, 2004).

Expérience 2)

C'est dans la même optique que celle empruntée dans les travaux réalisés par les chercheurs de l'INSERM en collaboration avec l'Institut Pasteur (Fridman H., *et al* , 2006), à savoir l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement des mélanomes comme point de départ dans la thérapeutique anticancéreuse.

L'étude en question faite sur des souris auxquelles des mélanomes ont été injectés, avait pour but de mettre en évidence l'importance et l'efficacité, surtout, de l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement de ces derniers (mélanomes).

A l'issue de l'expérience, l'on a pu constater les résultats suivants:

- une souris à laquelle on injecte un mélanome développe des métastases envahissantes du poumon.
- le traitement de ces souris par des anticorps monoclonaux anti-mélaniques provoque la disparition à 90% des tumeurs pulmonaires.

Toutefois, l'efficacité de ce traitement a ses conditions; effectivement, on a pu observer que les souris ne possédant pas de récepteurs Fc dits "activateurs d'anticorps", ne répondent pas au traitement, contrairement à celles n'ayant pas l'autre type de récepteurs Fc appelés "inhibiteurs", dont l'effet thérapeutique est augmenté.

Grâce à ces résultats, les chercheurs sont parvenus à la conclusion qu'en guise de traitement anticancéreux, l'idéal dans l'utilisation des anticorps monoclonaux serait que ces derniers puissent se lier fortement aux récepteurs Fc activateurs et faiblement aux récepteurs Fc inhibiteurs. On envisagera donc, le contraire, contre les maladies auto-immunes.

En fait, ces anticorps monoclonaux seront dirigés contre trois sites principaux, à savoir:

- celui des lymphocytes T en les stimulant.
- la suppression des Treg.
- enfin, l'inhibition de l'action du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. à l'origine du phénomène de néo vascularisation, indispensable au développement des tumeurs.) (Fridman H., *et al*, 2006).

III.2 Chez les poissons

III.2.1 Le poisson zèbre : (*Danio rerio*)

Ce sont des poissons légers qui se reproduisent et se développent rapidement, ce qui permet de signaler les modifications génétiques en l'espace de peu de temps. En plus, les descendants sont transparents durant leur vie larvaire, donc les différentes étapes de leur développement peuvent être observées sans grand investissement (<http://www.interpharma.ch>).

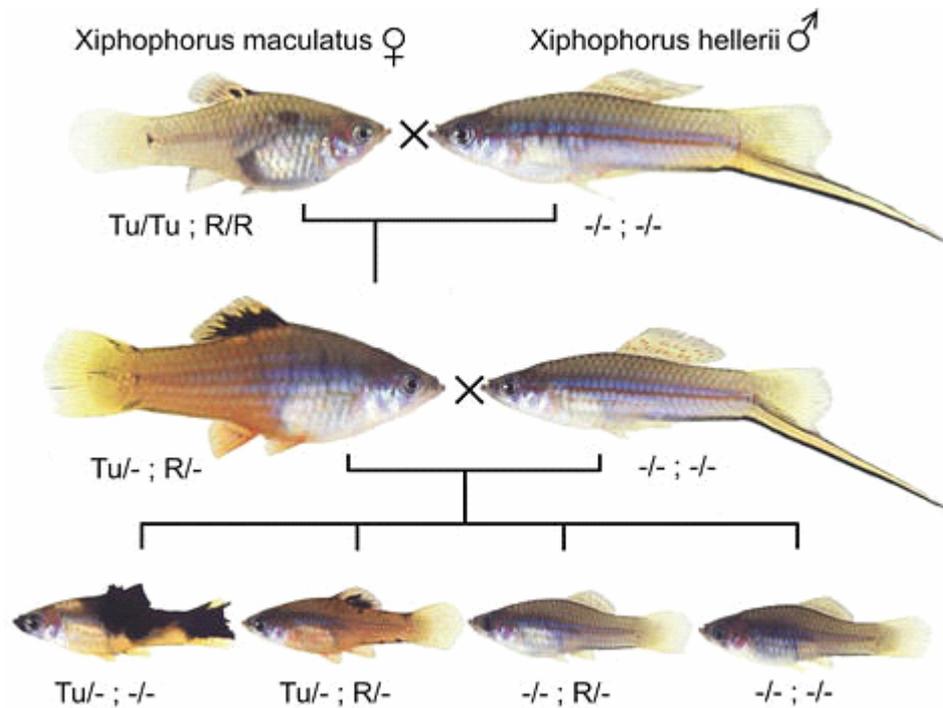
Des chercheurs de l'INSERM et de l'Université de Bourgogne ont utilisé le poisson zèbre. Grâce aux micro-injections, ils ont pu obtenir des poissons transgéniques développant des tumeurs fluorescentes vertes ou jaunes avec des cellules immunitaires fluorescentes rouges, dans le but de :

- tester les médicaments.
- comprendre comment le système immunitaire combat le cancer et comment le cancer s'échappe (Lepiller S., 2008).

III.2.2 Le Xiphophorus :

C'est un petit poisson d'eau douce. Le nom Xiphophorus est dérivé du Grec xiphos (épée) et phoros (porteur). Il regroupe 23 espèces originaires d'Amérique Centrale, ovovivipare avec un mode de fécondation interne : les œufs se développent dans le corps de la femelle. Il a depuis longtemps été utilisé dans l'étude des mélanomes.

L'induction des mélanomes ne nécessite aucun traitement exogène, ils sont obtenus par simple manipulation génétique (**figure 2**).



Tu : locus inducteur de tumeur
 R : locus suppresseur de tumeur

Figure 2 : Induction du mélanome par manipulation génétique.

Après croisement entre *Xiphophorus maculatus* et *Xiphophorus hellerii*, la descendance F1 est hétérozygote.

Le croisement des individus de la F1 avec *Xiphophorus hellerii* produit 25% d'individus hétérozygotes porteurs du gène Tu, n'ayant pas le gène R (dilution par croisement du gène répresseur R) l'influence non contrariée du gène inducteur Tu aura pour conséquence la formation de mélanome malin très invasif qui conduit à la mort du poisson (<http://www.genoscope.cns.fr>).

III.3 Le rat :

Cet animal est également utilisé en laboratoire contre certains cancers.

III.3.1 Dichloroacétate :

Evangelos Michelakis de l'Université d'Alberta à Edmonton (Canada) a démontré *in vitro* que le dichloroacétate (DCA) avait pour effet de tuer les cellules cancéreuses humaines, cultivées à partir de cancer du sein du cerveau ou du poumon, tout en épargnant les cellules saines (Michelakis E., 2007).

Cette expérience a été confirmée *in vivo*. L'injection de cellules cancéreuses chez des rats dépourvus de système immunitaire et dont l'eau de boisson est supplémentée par la DCA, provoque une régression de la croissance des tumeurs en quelques semaines.

Le DCA est déjà employé contre les troubles métaboliques caractérisés par l'accumulation d'acide lactique, il prévient aussi l'excès d'acide lactique lors d'hémorragie et lors d'hypoxie. Les cellules cancéreuses se distinguent par un métabolisme particulier appelé « l'effet Warburg », qui inhibe la respiration mitochondriale en inhibant la fixation du CO₂. Les mitochondries responsables de l'apoptose sont ainsi désactivées ; ainsi, se produit une multiplication cellulaire anarchique sans élimination (blocage de l'apoptose), ce n'est pas tout car l'anaérobiose conduit à la formation d'acide lactique, pouvant dissoudre le collagène qui maintient les cellules ensemble, provoquant ainsi leur dissémination et la formation de métastases.

Le rôle du DCA serait de réactiver les mitochondries, menant au déclenchement de l'apoptose des cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines dont la respiration mitochondriale se déroule normalement.

En conclusion, puisqu'elles existent en permanence, les mutations de l'ADN ne seraient pas responsables du cancer. Ce serait plutôt le dérèglement des mécanismes chargés d'éliminer ces mutations ; l'origine est donc métabolique ou systémique, déclenchant un manque en oxygène et un basculement du métabolisme en mode anaérobique (Michelakis E., 2007) (<http://www.naturavox.fr>).

III.3.2 Cancer du sein :

Des chercheurs de l'INSERM ont mis en évidence la propriété inhibitrice de la cancérogénèse des dérivés diène-conjugués de l'acide linoléique dénommés CLA (Conjugated Linoleic Acid), chez différentes espèces animales comme la souris, le rat et le hamster à différentes phases :

initiation, croissance tumorale et formation de métastases (Bougnoux P., *et al.*, 2005).

Le CLA est un groupe d'acides gras retrouvé dans la viande des ruminants et certains produits laitiers. Il est également généré par la flore intestinale et, lors de cuisson, les principaux isomères sont le 9-cis et le 11-trans.

Dans le cadre du cancer mammaire, et, dans le but comparer l'activité des principaux isomères (9-cis et 11-trans), leur mélange sur l'incidence et la croissance des tumeurs mammaires chimio-induites (par le N-nitroso-N-méthylurée), la rate a été utilisée comme modèle.

Les rates de l'expérience ont été séparées en trois groupes et nourries avec un régime de base de 5% de lipides supplémentés:

- avec les isomères 9-cis, 11-trans de synthèse le premier groupe.
- avec un mélange de différents isomères de CLA le deuxième groupe.
- avec des acides gras libres à partir d'huile de tournesol le troisième groupe (témoin).

Après 20 semaines, le nombre de tumeurs par rate a diminué de :

- 45% pour le premier groupe.
- 30% pour le deuxième groupe.

La mesure des taux des isomères dans les tissus mammaires et tumoraux a montré une bonne incorporation (Bougnoux P., *et al.*, 2005).

IV- DISCUSSION :

L'expérimentation, grâce à laquelle d'énormes progrès ont pu être réalisés dans divers aspects de la biologie, la cancérologie entre autres, se trouve depuis quelques années confrontée à des courants qui ont réussi à placer des points d'interrogations autour d'elle. Effectivement, en raison du recul que l'on a pu avoir et se basant sur des résultats scientifiques -appuyés depuis peu par une nouvelle notion liée à l'éthique- il semblerait que l'utilisation des animaux ne serait pas la solution miracle et surtout pas automatique!

De plus en plus nombreuses sont ces associations se revendiquant de militer pour le "bien être" de l'animal qu'elles considèrent victime d'abus par la science et sont, donc, soucieuses d'instaurer dans le cadre de l'éthique un certain nombre de restrictions susceptibles de réguler cette utilisation.

Toutefois, les partisans de l'emploi non limité des animaux dits "cobayes" peuvent être rassurés du fait que ces farouches militants restent peu nombreux et sont particulièrement actifs en Europe. En Algérie par exemple, et malgré la convention signée pour la protection des animaux, on est bien loin d'être confronté à ce problème, encore faudrait il que l'on règle celui qui concerne justement le manque d'expérimentation et notamment, celle des animaux de laboratoire.

Mais une autre menace plus redoutable, car plus scientifique, plane sur les laboratoires. Apportant des arguments palpables, des résultats et des notions médicales, les médecins et biologistes du pôle adverse, sont fermement opposés à « l'automatisme » de l'utilisation des animaux à des fins de recherche.

Dans le domaine de la cancérologie, en l'occurrence, les faits sont là.

Souvent assimilée à la loterie, on dit des résultats de l'expérimentation animale qu'ils sont le plus souvent hasardeux, et que, malgré certaines similarités avec quelques espèces animales, les différences entre celles-ci sont tellement nombreuses, qu'elles font des résultats obtenus peu fiables et loin d'être prédécisifs.

Résultats toxicologiques non applicables sur l'humain, des résultats obtenus sur les animaux n'ayant toujours pas servi à guérir l'homme, des greffes d'organes animaux ayant échoué ...etc Voilà entre autres, sur quoi s'adossent les associations telles que la britannique "Animal Aid",

pour condamner le fait d'élever des millions d'animaux pour les tuer ensuite.

Ceci est l'avis du Docteur Ralph Heywood, ancien directeur du Centre de Recherches Huntingdon (grand consommateur d'animaux pour la recherche) qui affirme que la meilleure estimation de la corrélation en matière d'effets indésirables chez l'Homme et les données toxicologiques animales se situent entre 5% et 25%. En d'autres termes, les tests sur les animaux révéleront tout au plus un effet secondaire sur 4 effets indésirables par rapport au médicament tester sur l'Homme. Cependant, nous ne saurons pas lequel des quatre se produit chez l'homme tant que la substance n'aura pas été expérimentée sur plusieurs personnes. Et le point noir reste sans doute la toxicité hépatique, avec seulement un cas sur deux repéré et des effets secondaires pouvant être très graves.

Il a aussi été prouvé que les résultats obtenus sur l'animal étaient souvent contradictoires lorsqu'il s'agissait de les appliquer sur l'Homme, voire entre les différentes espèces. Ceci est illustré par un récent travail réalisé à l'INRA de Toulouse par un spécialiste du cancer du côlon, Denis Corpet qui a trouvé un moyen de prévenir le cancer du côlon du rat grâce à l'utilisation d'un laxatif classique. Seulement, quand il a été question de transposer les résultats sur la souris, avant de le faire sur l'être humain, à leur grande surprise, les chercheurs ont constaté l'effet inverse, les souris traitées au laxatif développèrent plus de cancers que celles non traitées (CORPET D., 2008).

Ce qui suit est le témoignage du Dr H. Oeser (<http://www.stopvivisection.ifo>), spécialiste en cancérologie ne croyant pas en l'utilité de la superposition des effets thérapeutiques contre le cancer des animaux sur ceux des humains:

« En tant que spécialiste du cancer engagé dans la pratique clinique, je ne suis pas d'accord avec les chercheurs qui croient que les résultats obtenus avec les animaux de laboratoire sont applicables aux êtres humains. »

« La majorité des patients atteints de cancer, qui ne survit pas à la maladie, ne meurt pas de la tumeur initiale mais des métastases cancéreuses. Ces métastases sont le sujet d'études depuis des décennies, avec des expériences essayant de les répliquer et les extrapoler sur les modèles animaux. Elles ont échoué car des animaux de laboratoire artificiellement « infectés » par une tumeur cancéreuse ne développent normalement pas du tout de métastases - tous les chercheurs le reconnaissent - et en aucun cas, les cellules qui composent

la tumeur animale sont similaires à celles caractérisant les formations cancéreuses humaines. »

« Les cancers produits sur animaux par implants ou injections ne peuvent en aucun cas, autant pour les causes que les effets, être comparés avec ceux qui sont chez l'Homme. »

« Le système immunitaire est différent selon l'espèce animale et de plus, la méthode pour créer le cancer sur les animaux de laboratoire est artificielle, elle se fait par injection. Or, les humains ne développent pas de cancers par une injection. »

« Certains chercheurs croient que, par les expériences sur animaux, ils vont découvrir l'origine du cancer. Les quantités de substances cancérigènes nécessaires qui sont injectées à l'animal expérimental sont si grandes que cela est évident que le cancer produit de cette façon est simplement l'effet d'un empoisonnement. »

« Tous les animaux vertébrés sont susceptibles de développer un cancer. Pour les utiliser comme modèles expérimentaux naturels, il serait nécessaire de les maintenir dans leur environnement naturel et non dans le milieu artificiel et stérile d'un laboratoire ».

Si l'expérimentation animale représente de tels défauts, elle n'en est pas moins prête d'être abandonnée. Toute une panoplie de méthodes dites « palliatives » a été proposée en guise de substituts à l'expérimentation animale. Aucune d'entre elles ne peut prétendre pouvoir détrôner le modèle animal ou alors proposer des résultats plus raisonnables. Ainsi, ont été inventés les tests *in vitro* sur des cellules, et c'est par ce procédé que depuis des décennies, il est possible de transférer les études pharmacologiques sur des cultures cellulaires. Un test cellulaire qui remplacerait le test de toxicité de la dose létale dite « LD50 » devrait être bientôt prêt. Ceci n'empêche qu'avec une telle méthode et parce qu'il a été prouvé qu'une cellule dans un organisme se comportait différemment en culture *in vitro*, elle ne saurait supprimer totalement le recours à l'animal. Il est de même pour les tests *in vitro* des tissus reconstitués. Plus impressionnant encore, plus moderne est la technique *in silico* utilisant l'ordinateur et pouvant par modélisation numérique et analyses statistiques, prévoir les priorités des nouvelles molécules, seulement elle ne peut se faire sans appui sur des données obtenues grâce aux tests *in vivo* et/ou alors *in vitro*, ce qui nous ramène une nouvelle fois à l'utilisation animale.

Enfin, et avec tout ce que l'on peut trouver à l'expérimentation animale comme défaillance, on ne peut en aucun cas nier que la science aurait beaucoup à perdre si elle devait se passer du modèle animal et quel bel exemple que celui des soixante-quinze prix Nobel que l'on doit à l'expérimentation animale depuis 1901 (Von Behring) pour le développement du sérum antidiphtérique chez le cobaye jusqu'à 2007 pour les scientifiques ayant abouti à la réalisation de la méthode de transgénèse ciblée chez la souris.

CONCLUSION :

Quatre siècles nous séparent de la première utilisation de l'animal en médecine. Des siècles de travaux, de recherches de résultats et donc d'espoir, mais aussi de scandales d'expériences qui tournent mal et des défauts révélés.

La recherche a depuis évolué et les mentalités avec elle. L'époque de Claude Bernard où l'homme s'attribuait un droit absolu sur l'animal semble être révolue. Celle de Descartes énonciateur de la théorie de « l'animal- machine », qui affirmait dans son « traité de l'Homme » que « les animaux ne possèdent ni le pouvoir de raisonner abstraitement ni conscience » l'est encore plus. C'est d'ailleurs la notion de douleur et souffrance affligées à l'animal dans les laboratoires qui en est à l'origine. Dès 1835, des textes de lois protègent les animaux.

Aujourd'hui, le concept de l'animal- être sensible a remplacé la vieille conception de l'animal objet. Une directive européenne a depuis des années émergé, particulièrement en Grande Bretagne, « antivivisectionniste » et visant à respecter les animaux, avec pour obligation la formation des chercheurs préalable à l'obtention d'une autorisation d'exercice.

Dans la pratique, ceci a entraîné la mise en place de lignes de conduite dans l'expérimentation animale, la plus reconnue étant la règle des « 3R » énoncée en 1959, 3 R pour « remplacer », « réduire » et « raffiner ».

A travers le travail que nous avons réalisé, il apparaît évident que l'animal de laboratoire n'est pas cette « machine » surexploitée par l'Homme, ou alors pas uniquement. C'est aussi une véritable source d'informations utiles. En cancérologie, ce sont étiologie, pathogénie mais aussi thérapeutique qu'il a pu révéler. Chaque année, des millions de personnes succombent aux différents cancers et l'on ne peut, en aucun cas, se résoudre à s'agripper aux méthodes classiques de traitement anticancéreux insuffisantes et visiblement loin d'être efficaces, que sont la chimiothérapie, radiothérapie et la chirurgie.

L'animal de laboratoire est devenu à lui seule toute une industrie : en France, par exemple, un Institut clinique est entièrement réservé à la souris. Aussi, au Canada, de gros moyens financiers seront investis afin de mettre en place une « sourithèque » susceptible de contenir l'ensemble des connaissances actuelles sur son génome. Mieux encore le projet de la mise en

place d'un centre qui regrouperait tous les types et modèles animaux, les informations qui leur sont relatives, mais aussi le type de cancer sur lequel chacun est utilisable.

Enfin, une telle étude ne peut se faire sans un passage obligé par l'Algérie. Et là encore nous sommes forcés de constater le retard dont nos laboratoires souffrent. Le domaine de la cancérologie lui se contente d'appliquer les résultats que l'on importe. Nous pouvons toutefois, nous réjouir d'être à l'abri d'une éventuelle accusation d'utilisation abusive de l'animal.

Les références bibliographiques

1- ASSELAH F., 2005 : Anatomie pathologique générale, Alger, Office des publications universitaires, 223 pages.

2- ASTORG P., 2002 : Fibres alimentaires et cancer colorectal. [on line] adresse URL : <http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark;jsessionid=7BF964A2F801AD0777B3476CD2F4E620.lbmastin3?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=106&MenuItemSelected=7&MenuSupportSelected=&CodeRevue4=GCB&CodeProduct4=350&Path=REVUE/GCB/2002/26/10/ARTICLE111062426312.xml&Locations=&Pos=9>. Consulté en mai 2008.

3- BOUGNOUX P., BARASCU A., LAVILLONNIERE F., JOURDAN M.L., MAILLARD V., CHAJES V., SEBEDIO J.L., 2005 : Acide linoléique conjugué et cancer du sein. [on line] adresse URL : http://www.jle.com/fr/revues/agro_biotech/ocl/e-docs/00/04/0E/7C/article.md?type=text.html. Consulté en mai 2008.

4- CONSEIL CANADIEN DE PROTECTION DES ANIMAUX (CCPA) 1993 : Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation. [on line] adresse URL : http://www.ccac.ca/fr/CCAC_Programs/ETCC/Module05/05.html. Consultée en février 2008.

5- CORPET D., 2008 : expérimentation animale, de vraies limites scientifiques. Science et vie édition 1087, 150 pages

6- CORPET D., PIERRE F., : Valeur prédictive des modèles animaux pour la prévention du cancer du côlon chez l'Homme. [on line] adresse URL : <http://fcorpet.free.fr/Denis/W/Cours-Modeles-Animaux-Cancer-MSBM06.pdf>. Consulté en février 2007.

7- DIRECTIVE EUROPEENNE 86 /609, CONSEIL DU 24 NOVEMBRE 1986 :

concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. [on line] adresse URL :

<http://www2.ulg.ac.be/animal/directivecee.htm>. Consulté en avril 2008.

8- FRIDMAN H., PROST J.F., BRETON P., AMIGORENA S., 2006 : Regards transdisciplinaires et translationnels sur l'immunothérapie. [on line] adresse URL :

http://www.parisdeveloppement.com/fileadmin/user_upload/animation/Transversales/Syntheses/Synthese_Transversale_novembre_06.pdf. Consulté en mars 2007.

9- HERON J.F., 2003 : Cancérologie générale, Hormonothérapie. [on line] adresse URL :

http://www.oncoprof.net/Generale2000/g10_Hormonotherapie/Chapitre_10.pdf.

Consulté le en avril 2008.

10- HERON J.F., 2008 : Cancérologie générale. [on line] adresse URL :

http://www.oncoprof.net/Generale2000/g02_Prevention/g02_p06b.html.

Consulté en Janvier 2008.

11- KAST M., 2008 : Possible vaccin préventif contre le cancer de la prostate. [on line]

adresse URL :

<http://www.medicms.be/medi/voit22blog.php?article=938>. Consulté en avril 2008.

12- LEPILLER S., 2007 : poisson zèbre et cancer. [on line] adresse URL :

<http://www.u-bourgogne.fr/experimentarium/IMG/pdf/SandrineLepiller.pdf>. Consulté en octobre 2007.

13- MAGNOL J.P., ACHACHE S, 1983 : Cancérologie vétérinaire et comparée générale et appliquée, Paris, Maloine SA éditeur, page (364).

14- MICHELAKIS E., 2007: DCA Update: Health Canada Approves First DCA Clinical Trial in Cancer. [on line] adresse URL :

http://www.depmed.ualberta.ca/dca/letter_092407.pdf. Consulté en mai 2008.

15- RAMOUSSE R., 1996 : Ethique et expérimentation animale. [on line] adresse URL :
<http://www.cons-dev.org/elearning/ethic/index.html>. Consulté en juin 2008.

16- RANGNEKAR V., 2007: Cancer Resistance in Transgenic Mice Expressing the SAC Module of Par-4. [on line] adresse URL:
<http://blogs.zdnet.com/emergingtech/?p=757>. Consulté en avril 2008.

17- SANCEAUL J., POUMON M.F., DELATTRE O., SASTRE-GARAU X., WIETZERBINIL J., 2002: Strong inhibition of Ewing tumor xenograft growth by combination of human interferon-alpha or interferon-beta with ifosfamide. . [on line] adresse URL :
http://www.curie.fr/upload/presse/ewing_oncogene_nov02_fr.pdf. Consulté en novembre 2007.

18- SCHALLY A., 2007 : Une thérapie combinée réduit le cancer du sein chez les souris. [on line] adresse URL :
http://www.cyberpresse.ca/article/20070129/CPSCIENCES/70129096/1020/CPSCIENCES&cp_adsublabel=rss. Consulté en mars 2007.

19- VIGUIER M., LEMAIRE F., VEROLA O., CHO M.S., GOROCHOV G., DUBERTRET L., BACHELEZ H., KOURILSKY P., et FERRADINI L., 2004 : Regulatory T Cells Are Overrepresented in Human Metastatic Melanoma Lymph Nodes and Inhibit the Function of Infiltrating T Cells. [on line] adresse URL :
http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/04melanome_IP_Inserm.htm. Consulté en mars 2007.

20- ZITVOGEL L., 2006 : Identification d'une nouvelle cellule immunitaire, un espoir majeur dans la lutte contre le cancer. [on line] adresse URL :
<http://www.projet-ikdc.org/revue-presse-ikdc.php>. Consulté en janvier 2007.

Sites anonymes consultés :

1 - <http://www.biofondations.gc.ca/francais/View.asp?x=786>,

Dernière mise à jour : 25-04-2006.

2- http://www.cancer.ca/ccs/internet/standard/0,3182,150405723_372166__langId-fr,00.html.

Dernière modification 11 octobre 2007.

3 - http://www.futura-sciences.com/fr/comprendre/glossaire/definition/t/vie/d/cancer_108/

Dernière mise à jour 17 février 2007.

4 - <http://www.genoscope.cns.fr/spip/Xiphophorus-maculatus-determinisme.html#definition>

Dernière mise à jour le 11 janvier 2008.

5- <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/wcrf/wcrf-2.pdf>.

Consulté en mars 2008.

6- <http://www.ifmt.auf.org/IMG/pdf/Cancer.et.pays.en.developpt.pdf>.

Consulté en mai 2008.

7- <http://www.interpharma.ch/biotechlerncenter/fr/5150.asp>.

Consulté en octobre 2007.

8- <http://www.medicms.be/dt4/naturelle.htm>.

Publié le 09-12-2006 dans la revue médicale Nature.

9- http://www.naturavox.fr/article.php3?id_article=730.

Consulté. Consulté en mai 2008.

10- http://www.stopvivisection.info/article.php3?id_article=14.

Consulté en février 2007.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs malignes.

Tableau 2 : Principaux virus oncogènes.

Tableau 3 : Principales tumeurs chimio-induites.

Tableau 4 : Tumeurs spontanées chez la souris.

Liste des figures :

Figure 1 : Facteurs non expérimentaux qui peuvent influencer la réponse du modèle animal.

Figure 2 : Induction du mélanome par manipulation génétique.

Annexes

Notons les définitions suivantes:

Apoptose :

Mort cellulaire programmée, ou suicide cellulaire, désigne la mort cellulaire naturelle ou *apoptosis*= terme provenant du grec désignant la chute des feuilles des arbres en automne (*apo* - au loin et *ptosis* - chute).

Glioblastome :

Le glioblastome multiforme (GBM), également connu sous le nom d'astrocytome de grade 4, est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente et la plus agressive. Elle représente 52% des tumeurs primitives et 20% de toutes les tumeurs intra-crâniennes. Le GBM reste rare et ne représente que 2 ou 3 cas pour 100 000 personnes en Europe et en Amérique du Nord.

Les interférons :

Constituent une famille de protéines sécrétées par pratiquement tous les types cellulaires, ils ont une activité antivirale et ce sont aussi des médiateurs intercellulaires capables de moduler plusieurs fonctions biologiques comme le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire et l'activation de certains lymphocytes.

In vitro et *in vivo* les interférons sont capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales et provoquer l'apoptose des ces cellules.

Mélanome :

C'est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, avec comme siège initial la peau dans majorité des cas, on notera toutefois qu'il existe des mélanomes de l'œil (mélanome choroïdien), des muqueuses (bouche, canal anal, vagin) et plus rarement encore des organes internes.

Sarcome d'Ewing :

Tumeur maligne de l'os atteignant l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte avec un pic de fréquence entre 10 et 15 ans.

Lymphome de Burkitt :

Appelé également tumeur de Burkitt, lymphome se caractérise par une multiplication des lymphocytes B. Cette maladie s'observe essentiellement chez les enfants d'Afrique, il représente la plus fréquente des tumeurs de l'enfant en Afrique tropicale.

La vivisection :

Dissection opérée sur un animal vivant, à titre d'expérience scientifique, elle désigne toute opération chirurgicale invasive à titre expérimental.

Virus d'Epstein-Barr EBV :

C'est un herpèsvirus, également appelé **HHV-4** (*human herpesvirus 4*). En Europe, ce virus est responsable de la mononucléose infectieuse (MNI), encore appelée « maladie du baiser ou maladie des amoureux ».

La souris nude :

C'est une souris dont le système immunitaire est déficient, ce qui permet aux tumeurs humaines de pousser sur ces souris quand elles sont greffées.

Le schwannome malin :

Tumeur maligne qui se développe à partir des cellules de Schwann.

Le séminome :

Tumeur maligne qui se développe aux dépens des cellules germinales des testicules.

Dysgerminome :

Tumeur maligne la plus fréquente de l'ovaire, elle est la contrepartie ovarienne du séminome testiculaire.

Liste des abréviations

- **ADN** Acide désoxyribonucléique.
- **ARN** Acide ribonucléique.
- **BMP4** Bone morphogène protéine.
- **CLA** Conjugated linoleic acid.
- **DCA** Dichloroacétate.
- **GHRH** Growth-hormone-releasing hormone.
- **IKDC** Interferon producing killer dendritic Ceil.
- **INRA** Institut national de la recherche agronomique(Français).
- **l'INSERM** Institut national de la santé et de la recherche médicale(Français).
- **Par 4** Prostate apoptosis response 4.
- **PSCA** Prostate stem cell antigen.
- **Treg** lymphocyte T régulateur.
- **VEGF** Vascular endothelial growth factor.

Résumé :

L'animal de laboratoire occupe de plus en plus une place importante dans l'expérimentation, notamment, en cancérologie.

Ce travail a cerné surtout les rongeurs et quelques poissons utilisés pour la mise en place de protocoles thérapeutiques anticancéreux. Il s'agit principalement des souris nude et transgénique.

Des protestations émanant d'associations essaient de réglementer et de limiter l'utilisation des ces animaux afin de prévenir d'éventuelles souffrances.

Ce conflit met le vétérinaire dans une position très particulière, au milieu de deux devoirs : celui de la protection de la santé publique et celui de la protection de l'animal.

Mots clés :

- Cancérologie.
- Animal de laboratoire.
- Souris.
- Rat.
- Poisson.

Abstract:

The place of the laboratory animal is taking a large place mainly in the cancer field.

This research has mainly concerned the rodents and some fish used for the therapeutical work that of the anti-cancer. It deals principally with the nude mice and the transgenic.

Coming from associations witch try to limit the use of those animals to prevent and to put an end to such sufferings.

This conflict put the veterinarian to an ambiguous position that can be split into two important groups: Public health and the animal protection.

Key words:

- Cancer field
- Laboratory Animal.
- mouse.
- Rat.
- Fish.