

Sophie PINEL
Maître de Conférences, HDR
CRAN Campus Brabois-Santé
UMR 7039, CNRS – UL
sophie.pinel@univ-lorraine.fr

MODÈLES ANIMAUX POUR LA RECHERCHE EN BIOLOGIE -SANTÉ

DONNEES GENERALES

&

EXEMPLES D'APPLICATIONS AU DOMAINE DE L'ONCOLOGIE

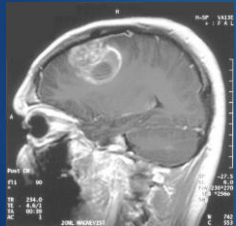
Modèles d'études en Biologie - Santé

MODELES CLINIQUES

Le patient



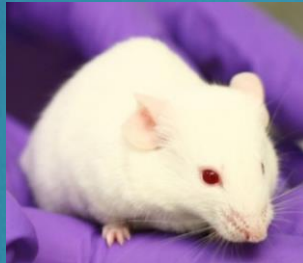
Les images



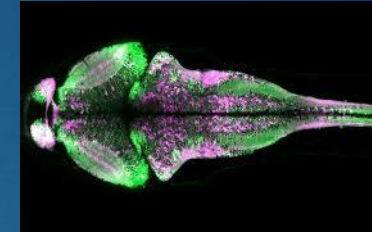
Prélèvements de tissus & liquides biologiques



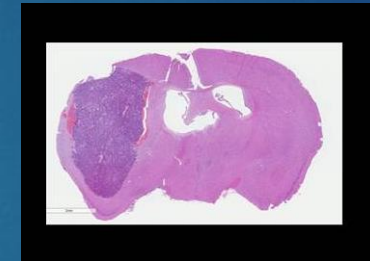
MODELES ANIMAUX



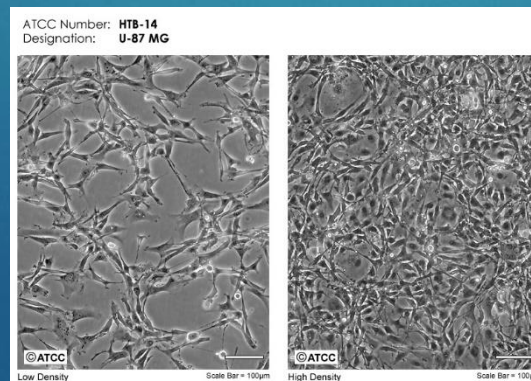
Les images



Prélèvements de tissus & liquides biologiques



MODELES CELLAIRES



Pourquoi avoir recours aux modèles animaux ?

RECOURS LIMITÉ AUX ESSAIS / EXPÉRIMENTATIONS CHEZ L'HOMME



Nuremberg
=> Ethique

RECOURS NÉCESSAIRES AUX ÉTUDES CHEZ L'ANIMAL

Besoins d'approfondir les connaissances biologiques, physiopathologiques et comportementales

Pousser les investigations en conditions contrôlées de laboratoire

Evaluer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques (pour les humains et les animaux)

Définition de l'expérimentation animale

Tout acte qui utilise à des fins scientifiques

1. un animal vertébré vivant non humain y compris

- les formes larvaires autonomes

*- les formes foétales de mammifères à partir du
dernier tiers de leur développement*

2. Les céphalopodes vivants (pieuvre, calamar,...)

Sont donc exclus :

- Actes vétérinaires pratiqués dans les exploitations agricoles, les cliniques vétérinaires à des fins non scientifiques
- Expérimentations à visée scientifique sur des **animaux invertébrés** : insectes, araignées
- Essais cliniques vétérinaires obligatoires avant AMM
(c.à.d pour un médicament à usage vétérinaire)

Définition du Modèle Animal

(American National Research Council Committee on Animal Models for Research and Aging)

► En recherche biomédicale, un modèle animal est un animal non humain qui permet :

- l'étude de la biologie, de la physiologie ou du comportement animal
- ou l'étude des processus pathologiques spontanés ou induits

Propre à l'espèce ou à un ensemble d'espèces

OU

présentant une ressemblance forte avec les phénomènes équivalents chez l'Homme

➡ *Biologie – Santé Humaine*

Définition du Modèle Animal

2 TYPES D'UTILISATION

ORGANISMES EXEMPLAIRES



Acquérir des connaissances
biologiques, physiopathologiques,
comportementales



*Modifications suite à
l'exposition à des
micropolluants*

Pour cette espèce,
pour plusieurs espèces
ou pour l'homme

ORGANISMES OUTILS

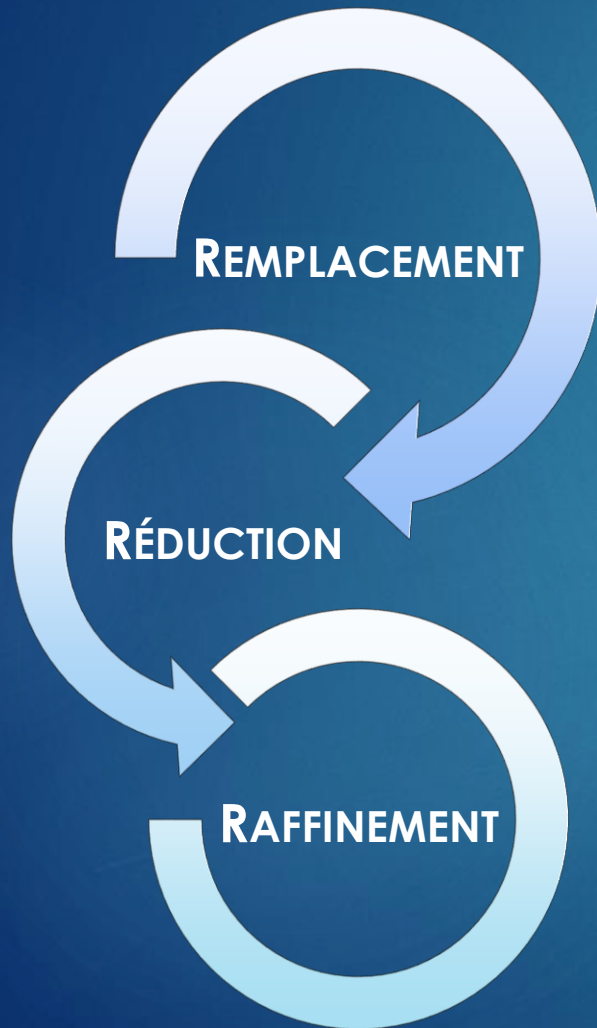


Utiliser l'animal comme objet
expérimental

*Faisabilité de
transplantation d'organes*

L'expérimentation animale: aspects éthiques et réglementaires

Règle des 3R



REPLACEMENT

Méthodologie scientifique permettant d'éviter l'utilisation d'animaux vertébrés

RÉDUCTION

Méthodologie scientifique permettant de réduire le nombre d'animaux utilisés

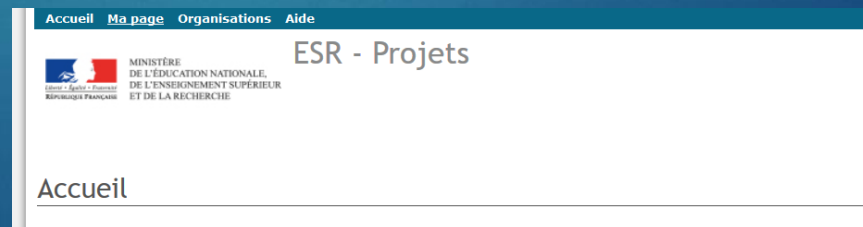
RAFFINEMENT

Méthodologie scientifique permettant de réduire les souffrances et le stress de l'animal

L'expérimentation animale: aspects éthiques et réglementaires

On ne pratique pas des expériences sur les animaux n'importe comment !!!

- Un établissement utilisateur (EU) répondant à des normes de structures et de fonctionnement **AGRÉMENT (valable 6 ans)**
- Des expérimentateurs ayant reçu une formation spécifique **DU D'EXPÉRIMENTATION ANIMALE + obligation de formation continue**
- Des projets expérimentaux ayant obtenu une autorisation ministérielle après expertise par un comité d'éthique **SAISINE (1 saisine / projet ; délai min. d'obtention)**

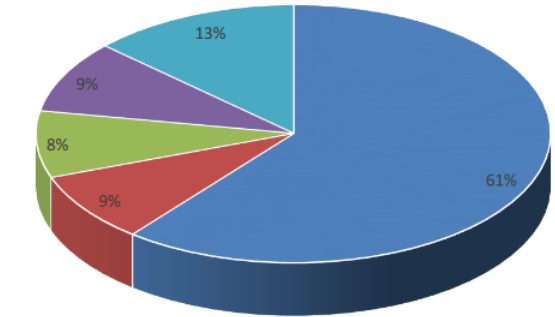
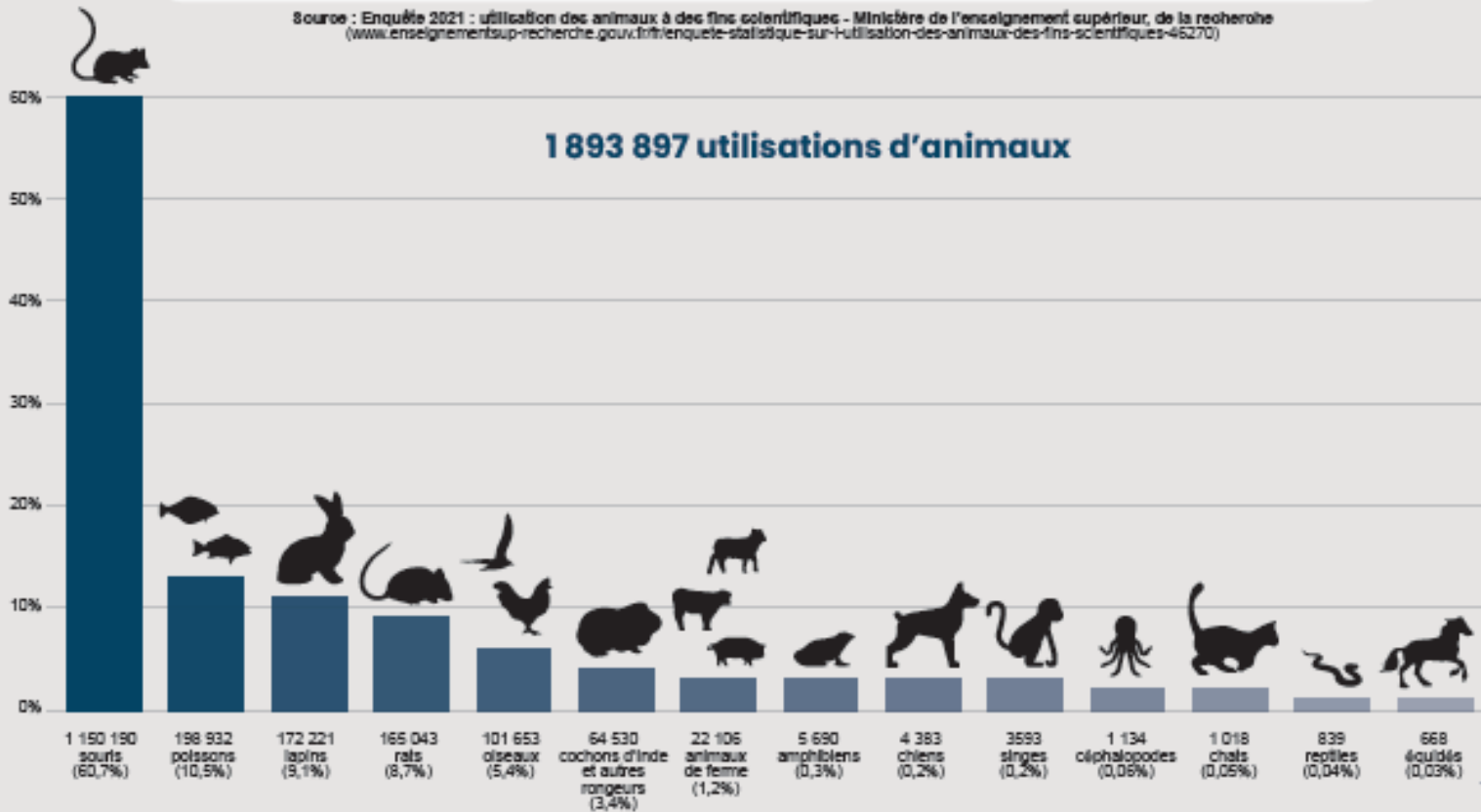


L'expérimentation animale en quelques chiffres

Utilisation des animaux à des fins scientifiques dans les établissements français – Statistiques 2021

Source : Enquête 2021 : utilisation des animaux à des fins scientifiques - Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche
(www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/enquete-statistique-sur-l-utilisation-des-animaux-a-fins-scientifiques-46270)

1 893 897 utilisations d'animaux



■ Souris ■ Rats
■ Poissons zèbres et autres poissons ■ Lapins
■ Autres espèces

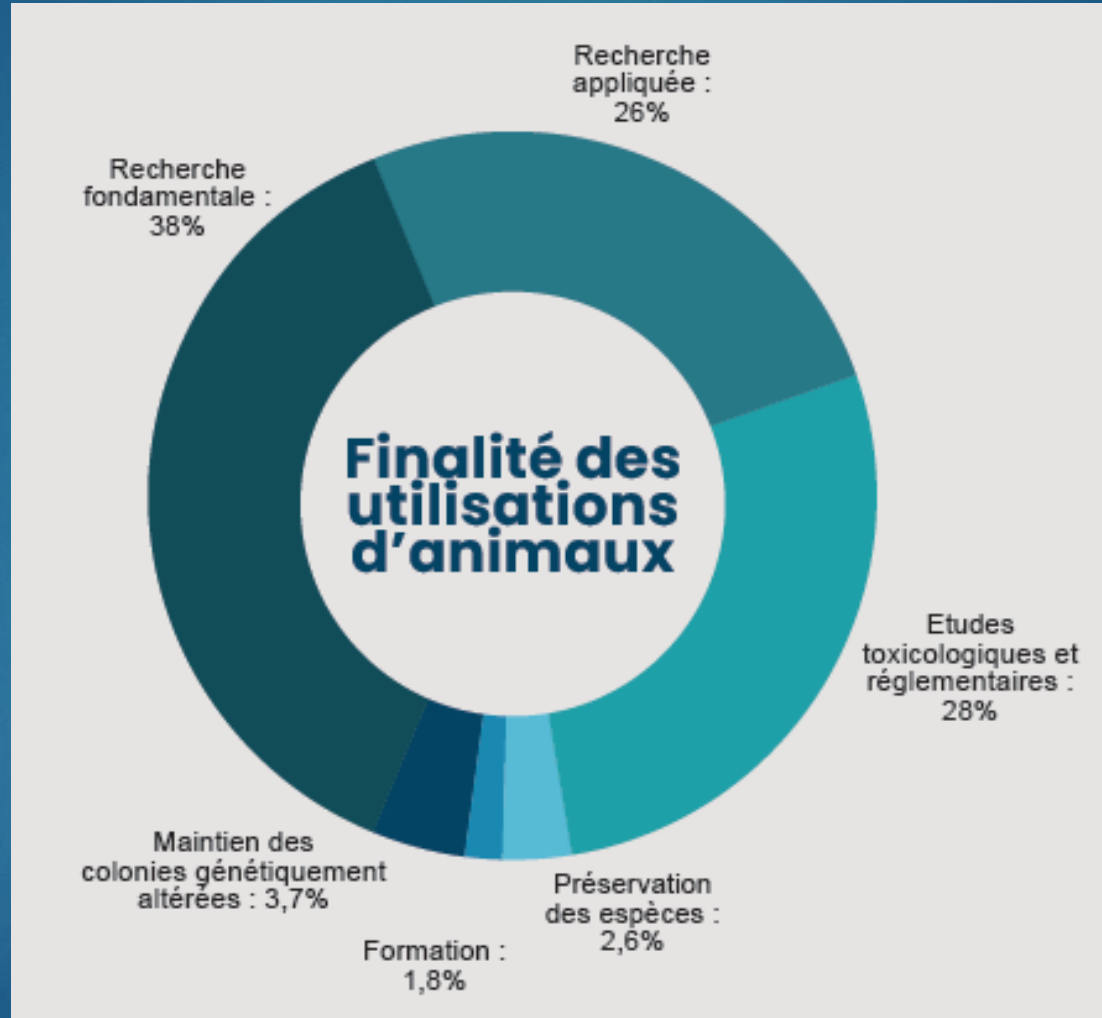
La souris est l'animal le plus fréquemment utilisé (**61 %** des utilisations). Viennent ensuite les lapins (**9,1 %**) et les rats (**8,7 %** des utilisations) puis et les poissons (**10,5 %**, toutes espèces confondues).

Toutes les autres espèces d'animaux prises séparément ne représentent au plus que **4,1 %** des utilisations. Les primates représentent **0,19 %** des utilisations, les chiens **0,23 %** et les chats **0,05 %**.

Le hamster, le cobaye et le furet sont des modèles qui ont intégré des projets de recherche visant notamment à étudier la Covid-19.

MESR-Direction Générale de la Recherche et de l'innovation.
Données statistiques de l'année 2021

L'expérimentation animale en quelques chiffres



GIRCOR. Infographie publiée en Janvier 2024 sur les données statistiques de l'année 2021

Place des modèles animaux en R&D

- Modéliser les processus impliqués dans la physiologie / pathologie
- Valider les cibles thérapeutiques potentielles
- Evaluer l'intérêt de nouveaux outils et méthodes diagnostiques ou thérapeutiques
- Apprécier la réponse vis-à-vis des nouvelles thérapeutiques (*agents, combinaisons, protocoles...*)
- Modéliser les résistances aux traitements

Place des modèles animaux en R&D

12



Place des modèles animaux en R&D



Physiopathologie

Histologie/Cytologie

Biologie moléculaire

Approches par knock-in ou knock-out...

Place des modèles animaux en R&D

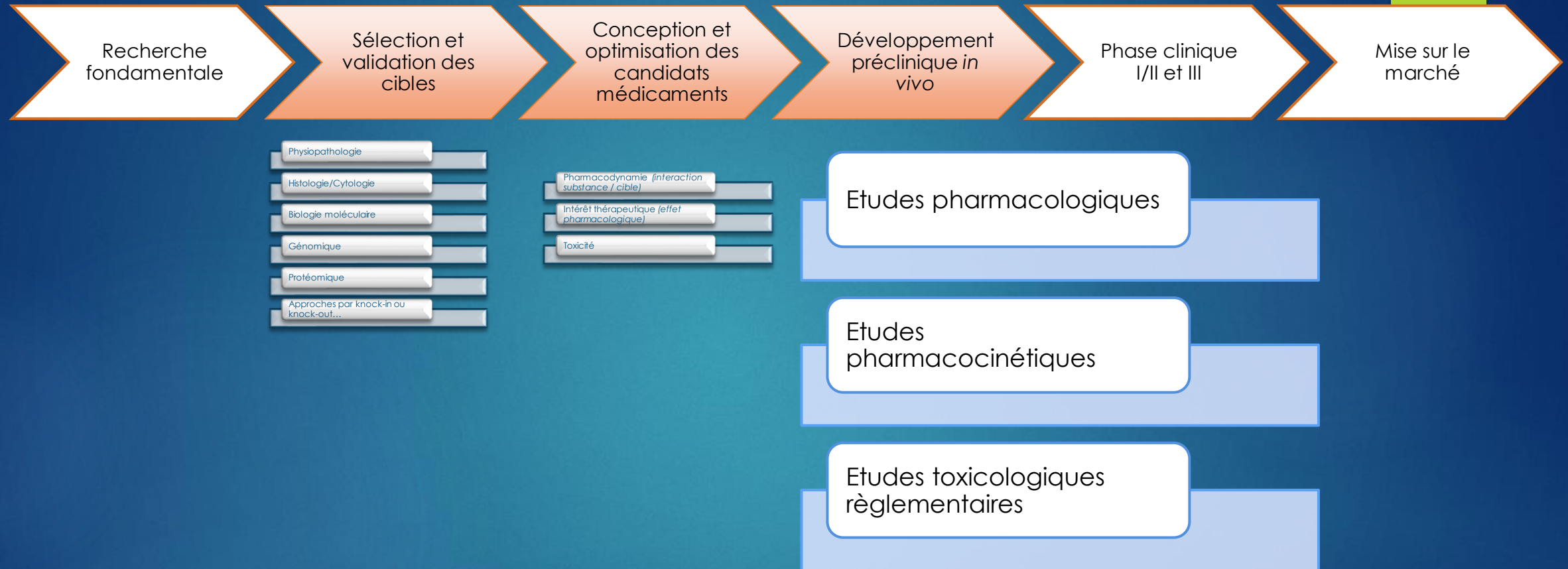


Pharmacodynamie (*interaction substance / cible*)

Intérêt thérapeutique (*effet pharmacologique*)

Toxicité

Place des modèles animaux en R&D



Qualité d'un modèle animal

ANALOGIE ENTRE LE MODÈLE ET LA PHYSIOPATHOLOGIE HUMAINE

Le modèle aide à mieux comprendre la situation humaine car il présente des similitudes

{ anatomiques, physiologiques, biologiques ;
quant aux symptômes ;
concernant les mécanismes moléculaires / cellulaires sous-jacents.

PRÉDICTION DU MODÈLE

Prédiction de l'évolution physiopathologique

Prédiction de la réponse thérapeutique



VALIDATION OBLIGATOIRE
PAR DES ESSAIS CLINIQUES



LE MODELE PARFAIT N'EXISTE PAS

Analogie partielle

Bonne connaissance du modèle => Limites

Possibilité d'améliorer / croiser les modèles

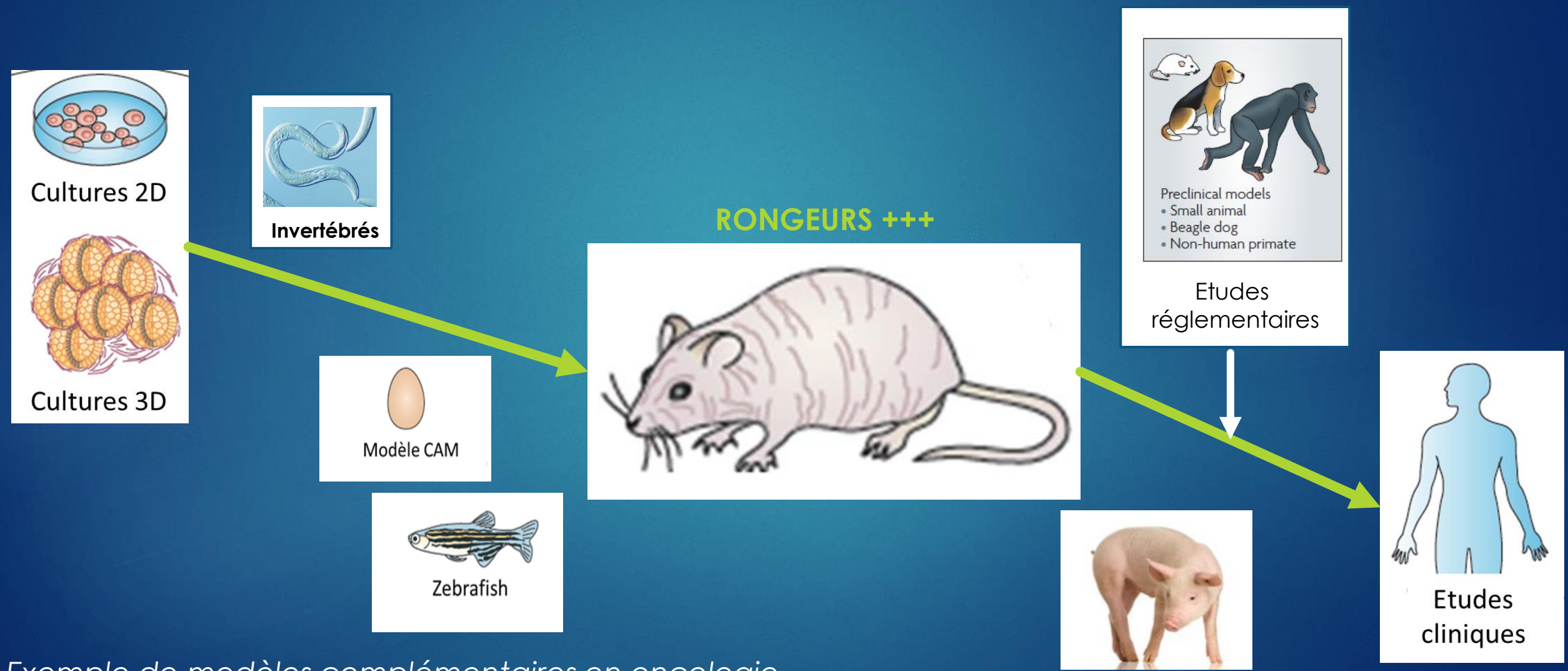
ACCESSIBILITÉ DU MODÈLE



Hébergement, Facilité de mise en œuvre

Complémentarité des modèles d'études

IMPERFECTION DE CHAQUE MODÈLE → COMPLÉMENTARITÉ DES MODÈLES



Exemple de modèles complémentaires en oncologie

Classification des modèles animaux

Modèles spontanés



Diabète de type 1 insulino-dépendant
= souris *Non Obese Diabetic* et rat *Biobreeding*
Pigeon et modèle spontané d'athérosclérose

Modèles expérimentaux



Modèles chez qui l'expérimentateur crée
les conditions de la pathologie (chirurgie,
exposition à des agents chimiques,
physiques, biologiques)

Modèles génétiquement
modifiés



Modèles chez qui l'expérimentateur
manipule le code génétique pour provoquer
la maladie à étudier. (Knock-in / Knock-out)

Modèles négatifs



Animaux résistants à une affection ou
maladie donnée. (Requin & cancer)

Modèles orphelins



Affections apparaissant naturellement
chez un animal et pour lesquelles il
n'existe pas d'équivalent chez l'homme.

Choix d'un modèle animal



POISSONS
Zebra Fish
Poissons polaires
Poissons « alimentaires »



AMPHIBIENS
Pleurodèle, Axolotl



REPTILES
Tortues, serpents

MÉTABOLISME

EMBRYOLOGIE &
DÉVELOPPEMENT

PROCESSUS
PHYSIOPATHOLOGIQUES

LONGÉVITÉ, VENINS

ETUDES COMPORTEMENTALES

VIROLOGIE, BACTÉRIOLOGIE

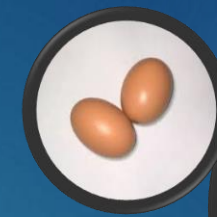
IMMUNOLOGIE

TOXICOLOGIE

CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE
TRANSPLANTATION / GREFFE

CANCÉROLOGIE

ETUDES DU SOMMEIL, ONIRISME



OISEAUX
Poulet, pigeon



RONGEURS &
LAGOMORPHES
Souris, rats, lapins



GROS MAMMIFÈRES
Porc, Chiens, Primates non humains



CHAT

Température variable vs homéothermes

De nombreux modèles chez le rongeur



Souris

ACCESSIBLE

Rat



Modèles spontanés

Modèles expérimentaux
induits

Modèles génétiquement
modifiés

Modèles humanisés

Exemples

Expositions à des agents
pathogènes (physiques,
biologiques ou chimiques)

Modèles de greffes

Intervention chirurgicale

Modèles génétiquement modifiés chez le rongeur



Souris

ACCESSIBLE

Rat



Modèles spontanés

Modèles expérimentaux

Modèles génétiquement modifiés

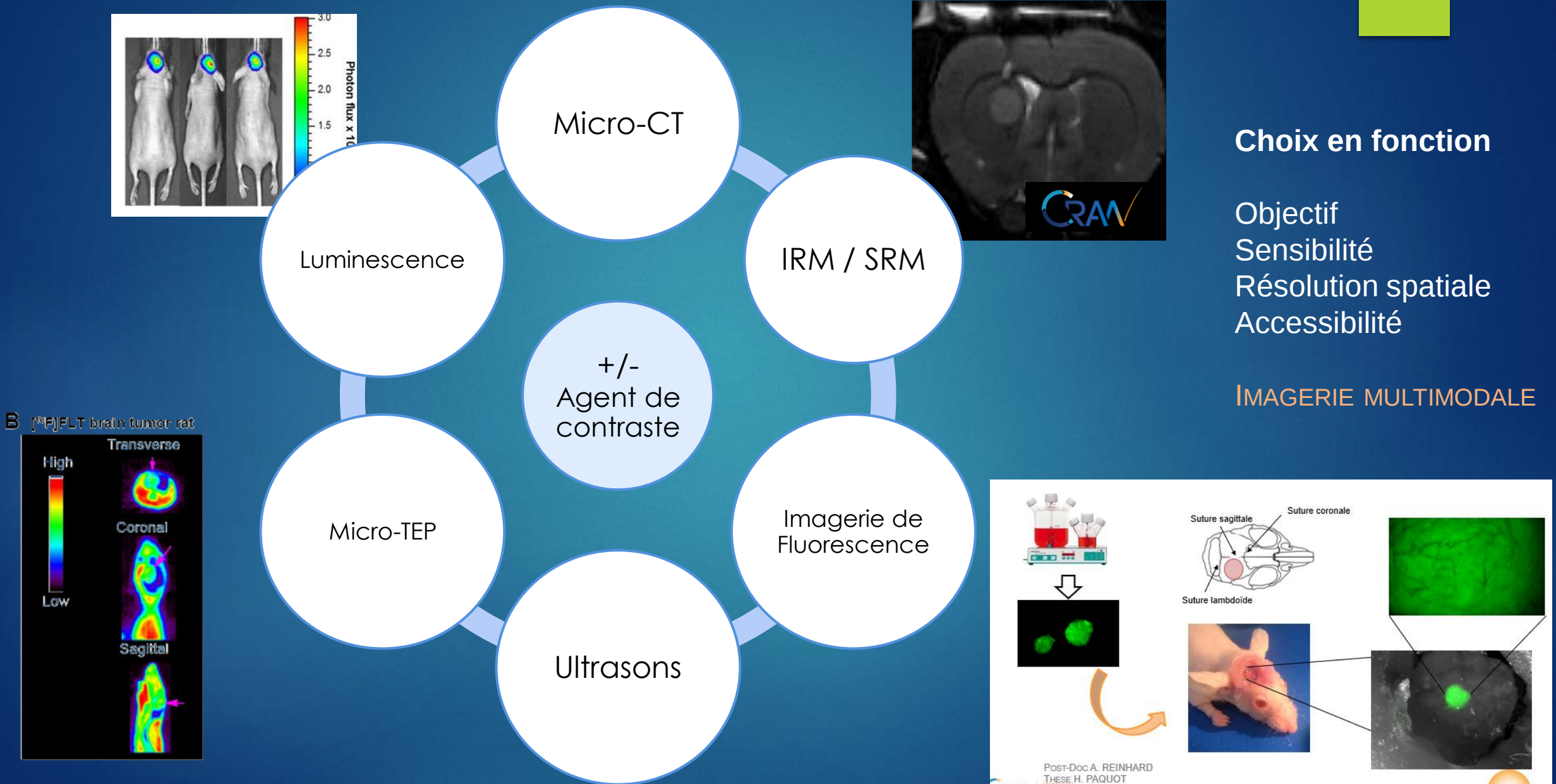
Modèles humanisés

- Modéliser le gain de fonction par introduction d'un gène
souris knock-in
- Modéliser la perte de fonction par inhibition d'un gène
souris knock-out
- Modéliser la translocation, la délétion, l'insertion chromosomiques

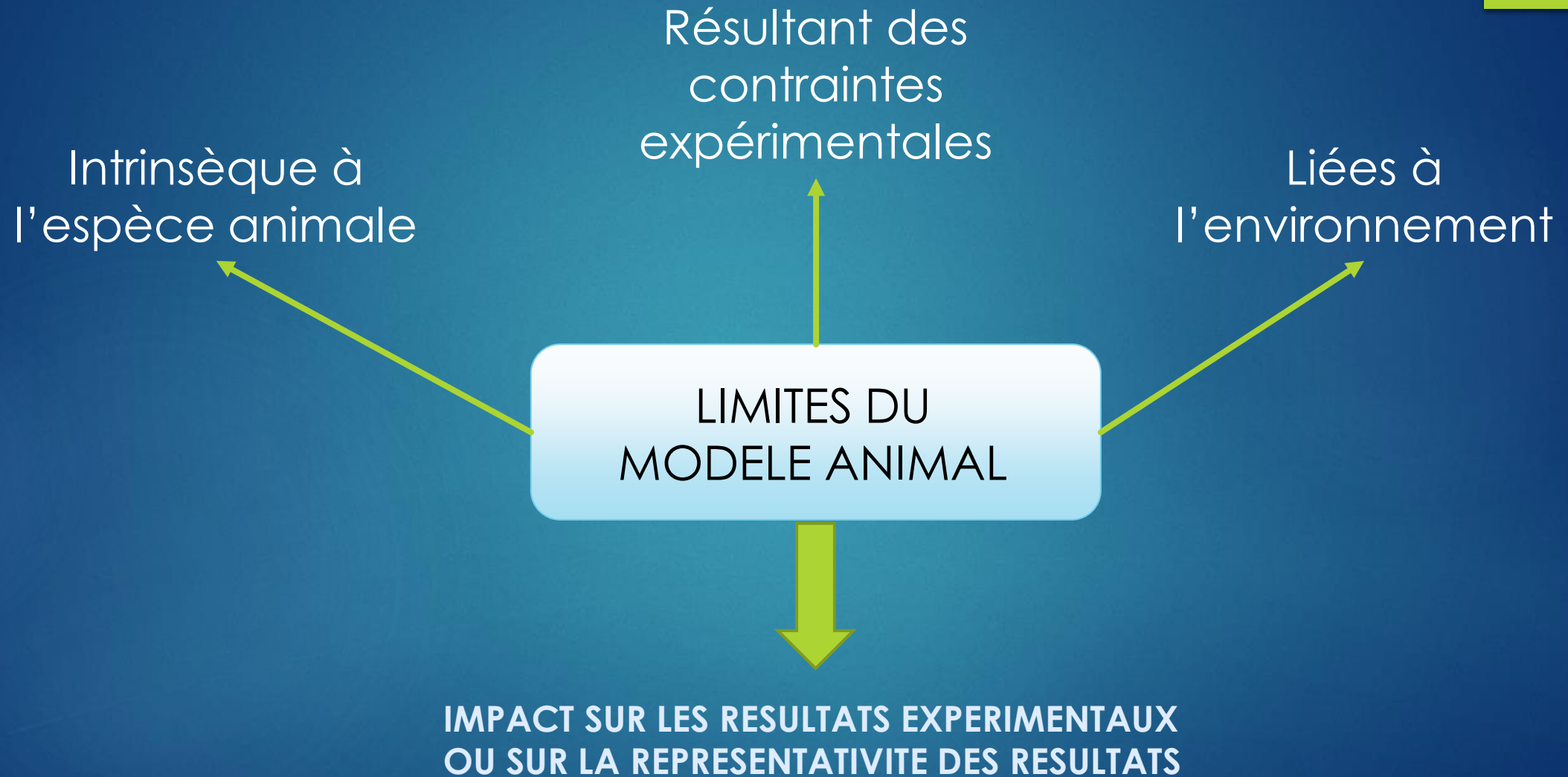
Immuno-oncologie !

Imagerie chez le petit animal : avantages et limites

Exemple de greffe tumorale intracérébrale



Limites d'un modèle animal



Limites intrinsèques d'un modèle animal

- Age, sexe, statut hormonal et reproducteur
- Critères anatomiques / morphologiques (ex : taille des organes, lobes du foie)
- Patrimoine génétique
- Statut immunologique, métabolique, régime alimentaire
- Rythme circadien
- Flore microbienne
- Durée de vie...
- *Pathologies subcliniques éventuelles*

Limites liées à l'environnement

HÉBERGEMENT EN LABORATOIRE

Nourriture, boisson, litière

Température, hygrométrie, ventilation, lumière, bruit

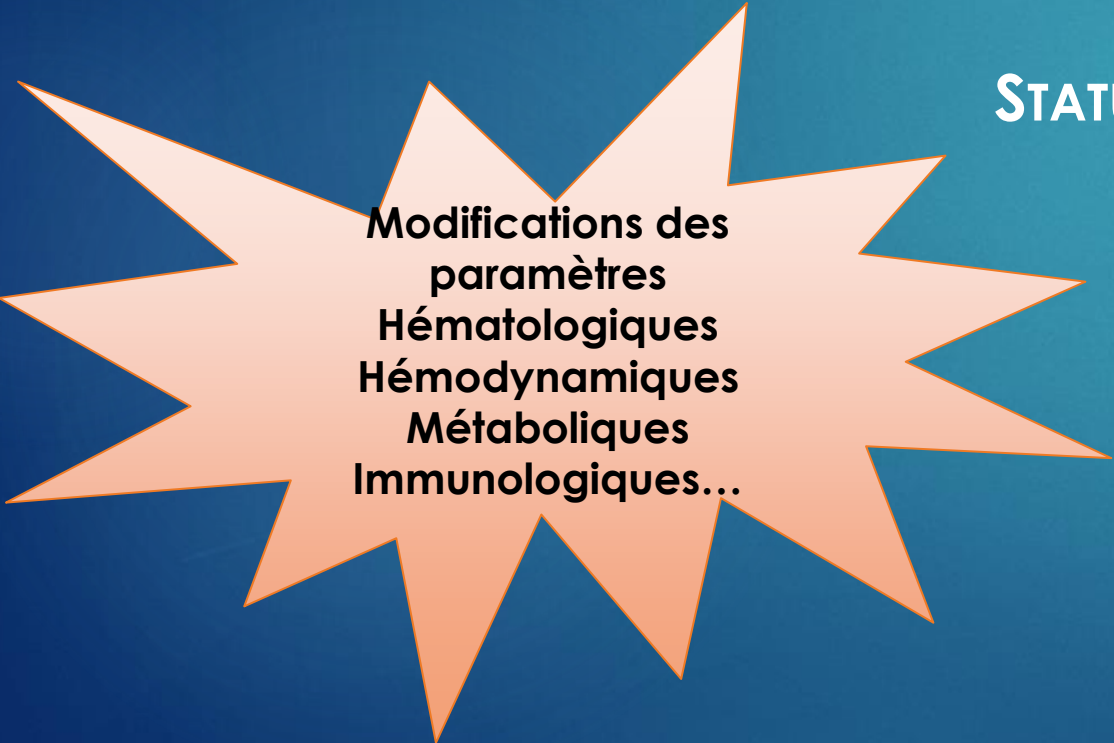
Nombre d'animaux par cages/box

Enrichissement du milieu

Transport



NORMALISATION



**Modifications des
paramètres
Hématologiques
Hémodynamiques
Métaboliques
Immunologiques...**

STATUT SANITAIRE DES ANIMAUX

Conventionnel

E.O.P.S.

AXÉNIQUE

SOUCHES ANIMALES UTILISÉES EN LABORATOIRE

Consanguinité ou non

Sensibilité particulière

Contraintes expérimentales

Lots d'animaux et environnement normalisés → Reproductibilité des résultats
Mais
≠ Hétérogénéité inter-individuelle

Gestion du stress et de la douleur : antalgie & anesthésie → Reproductibilité des résultats
Mais
≠ Prise en charge clinique
Immobilisation, chirurgie
Moment des expérimentations p/r rythme circadien
Durée des expérimentations

Prélèvements d'échantillons liquidiens ou tissulaires parfois limités → Choc hypovolémique ou anémie
Volumes administrables limités

Appareillages / équipements diagnostiques ou thérapeutiques pas toujours adaptés et adaptables

Variabilité inter-expérimentateur



PROCEDURES
SAISINES

