

Expérimentations animales sur des embryons ou des fœtus – est-ce nécessaire? Deux exemples.

Vers un utérus artificiel

Ces dernières semaines, une étude du Children's Hospital de Philadelphie, aux Etats-Unis, a fait les gros titres dans le monde entier: «L'utérus artificiel est arrivé», «L'utérus artificiel va aider les prématurés» ou encore «Un sac plutôt qu'un incubateur – placenta artificiel pour les prématurés». Une équipe de chercheurs réunie autour du chirurgien pédiatrique Alan Flake a maintenu en vie des fœtus d'agneaux jusqu'à quatre semaines en dehors de l'utérus maternel¹. Les animaux qui, de fait, n'étaient pas viables ont passé quelques semaines dans un «sac biologique» (Biobag) rempli de liquide. Les conditions utérines ont été reproduites dans ce sac et les agneaux étaient alimentés en oxygène et nutriments via le cordon ombilical.

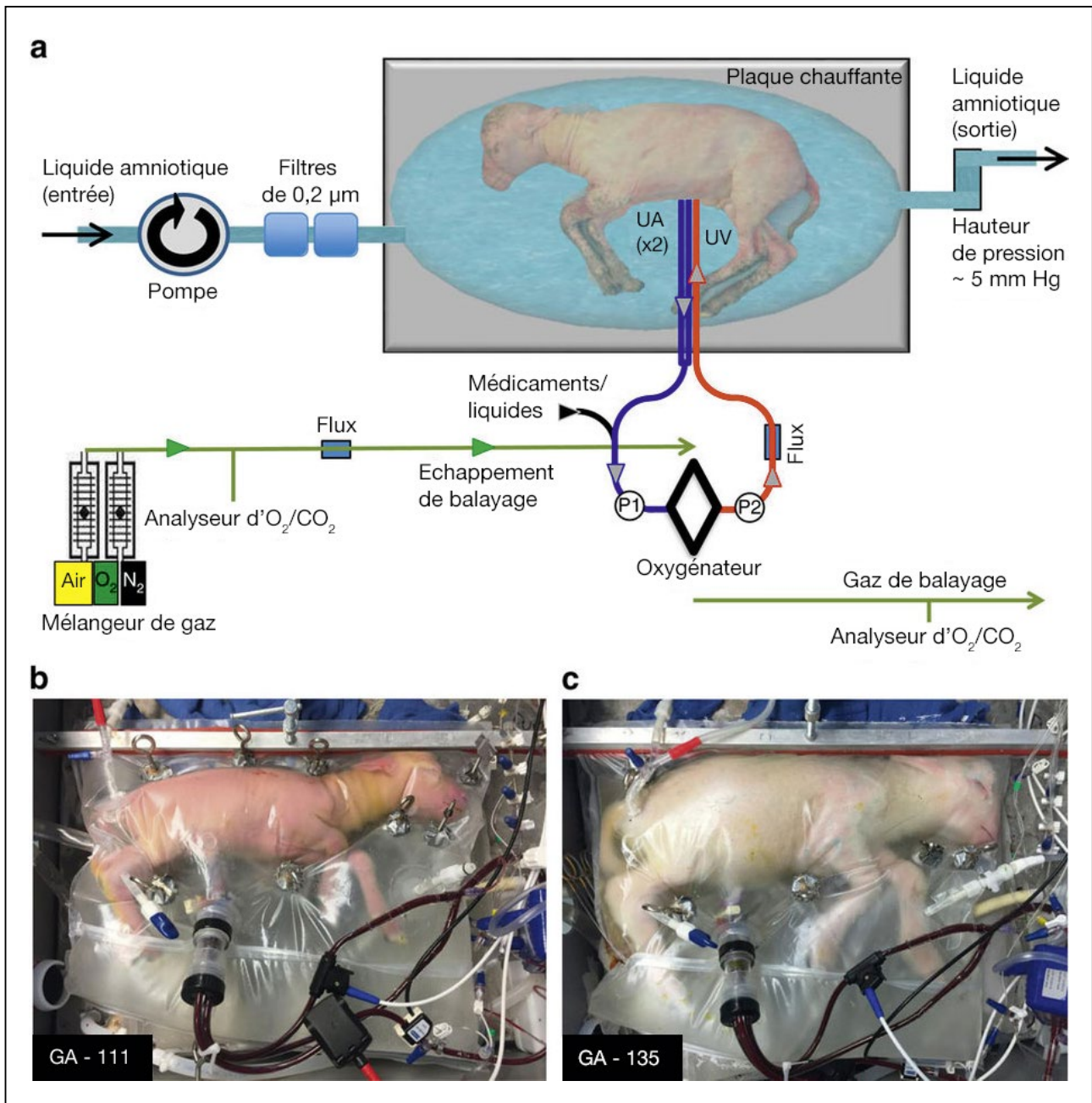
Les animaux ont été retirés de l'utérus par césarienne entre 40 et 25 jours avant la fin de la gestation normale de 145 jours et étaient ainsi comparables, du point de vue du développement, à de très grands prématurés, c'est-à-dire des enfants nés avant la 28^e semaine de grossesse. Aujourd'hui, grâce au progrès technique, des enfants nés avant la 23^e semaine de grossesse peuvent survivre, mais parfois à un prix élevé. Les poumons ne sont pas encore à maturité, il y a un risque que le cerveau ne soit pas suffisamment approvisionné en oxygène et que l'enfant souffre de dommages permanents, par exemple au niveau de l'appareil auditif, des yeux ou d'autres organes.

Les enfants nés beaucoup trop tôt ne peuvent pas encore respirer de manière autonome. Ils sont soutenus par une machine qui leur insuffle de l'air chauffé dans les poumons. Ce type de respiration artificielle est néfaste pour les poumons fragiles et le cœur du fœtus. L'air comprimé peut endommager durablement les tissus. «Néanmoins, sans respiration artificielle, ces enfants ne pourraient pas survivre; c'est

pourquoi nous acceptons des dommages pulmonaires pour les maintenir en vie», déclare George Mychalska, spécialiste en chirurgie fœtale au C. S. Mott Children's Hospital de l'Université du Michigan². Le nouveau système conçu par Alan Flake et ses collègues ne prévoit pas de pompe. Le cœur fœtal des agneaux pompe lui-même le liquide contenant de l'oxygène dans les canules qui sont reliées au cordon ombilical.

Cela fait plus de 50 ans que l'on essaie de développer un sac amniotique artificiel offrant des chances de survie optimales aux enfants naissant trop prématurément. Les essais menés avec cette nouvelle technologie sur des agneaux semblent aujourd'hui démontrer une véritable avancée. «Cette expérimentation pourrait représenter une étape clé dans la prise en charge des bébés prématurés», écrit ainsi Kathrin Zinkant dans le *Süddeutsche Zeitung*³. Les agneaux tout du moins ont connu un développement stable dans le sac biologique; la maturation pulmonaire, le développement cérébral et la croissance en général se sont déroulés normalement. «En principe, les connaissances acquises peuvent être transposées chez l'homme», indique Thomas Kohl, du Centre allemand de chirurgie fœtale à Giessen. Il précise néanmoins que la situation des très grands prématurés ne va guère s'améliorer dans un premier temps, car il faudra encore des années pour perfectionner cette technologie.

Une étape décisive vers le sac amniotique artificiel est franchie. Selon Katrin Klebermass-Schrehof, du département de médecine intensive pédiatrique et de neuropédiatrie de l'Université de médecine de Vienne, il est difficile d'évaluer avec certitude à ce stade si la méthode présentée pourra véritablement augmenter la capacité de survie des très grands prématurés sans morbidité supplémentaire, même si



(a) Circuit et composants du système comprenant un circuit avec oxygénateur de faible résistance sans pompe, un milieu liquidien fermé avec échange constant de liquides et une interface vasculaire ombilicale. (b) Agneau représentatif avec canule à 107 jours de gestation et après 4 jours d'assistance. (c) Le même agneau à 28 jours d'assistance, montrant une maturation de la croissance somatique.

Source: Emily Partridge et al., An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lang; Nature, 25 avril 2017

les résultats suggèrent pour la première fois de manière réaliste une survie pendant une à deux semaines. «La transposition des expérimentations animales à l'organisme humain reste toujours limitée, cependant ces essais fournissent des informations importantes pour une éventuelle utilisation chez l'homme», explique la médecin. Le chirurgien fœtal G. Mychalska, du Michigan, estime que les progrès réalisés permettront d'avoir un placenta artificiel pour l'homme d'ici 2021.

Vers des médicaments plus sûrs

Jusque vers la fin des années 1950, on supposait que le placenta constituait une barrière impénétrable

qui protégeait l'embryon contre les influences extérieures de manière fiable et totale. En 1961, le réveil a été brutal. Des femmes qui avaient pris le médicament Contergan contre les nausées matinales, apparemment inoffensif, ont mis au monde des enfants auxquels il manquait des membres. Le médicament de la société Grünenthal contenant le thalidomide comme principe actif était commercialisé depuis 1957 et a été retiré du marché quatre ans plus tard. Au total, ce sont plus de 10 000 enfants qui sont nés avec des anomalies.

«Grünenthal avait uniquement testé le thalidomide sur des rats avant de le mettre sur le marché et au-

cune anomalie n'avait été constatée, même chez des femelles gravides», indique Friedlieb Pfannkuch, toxicologue qui a été en charge pendant des décennies d'examiner les effets indésirables de substances dans l'industrie pharmaceutique. Il poursuit ainsi: «Plus tard, on a fait des essais sur des lapines gravides et c'est là que sont survenues des malformations chez les embryons sous l'effet du thalidomide».

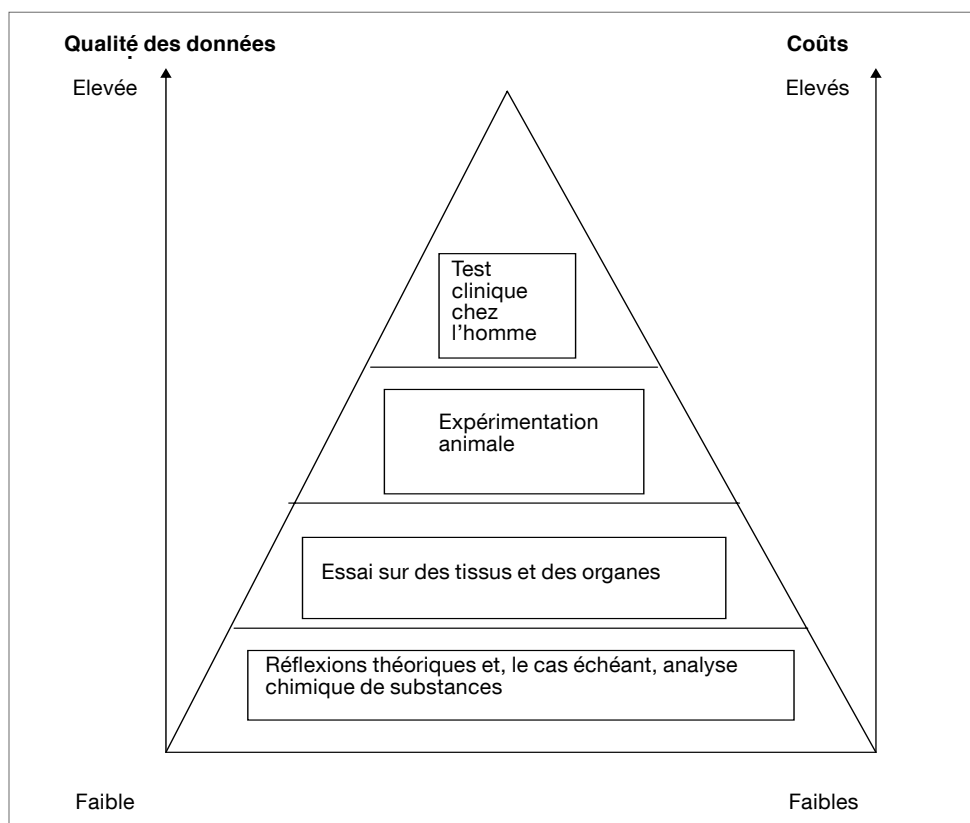
Le scandale du Contergan a joué un rôle décisif dans l'élaboration de la première directive fondamentale sur les médicaments par la Communauté économique européenne (CEE)⁴. Désormais, les principes actifs nouveaux doivent au moins être testés sur deux espèces animales (dont l'une ne doit pas être un rongeur) avant l'évaluation clinique chez l'homme. «Les directives de l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) déterminent précisément ce qu'il faut faire et comment procéder⁵; les études sur des embryons de rats et de lapins ont permis d'éviter des catastrophes», déclare F. Pfannkuch.

Le toxicologue explique néanmoins que les études sur les embryons d'animaux ont dans l'ensemble perdu de leur importance au fil des années. «En règle générale, la toxicologie reproductive n'est examinée

que dans les phases avancées du développement d'un médicament et beaucoup de substances sont abandonnées bien plus tôt dans le processus de développement.» De plus, de nombreux principes actifs expérimentaux sont aujourd'hui également testés sur des cellules souches embryonnaires, par exemple. Selon F. Pfannkuch, les entreprises qui développent un médicament se demandent principalement si elles «tiennent» un produit. «L'efficacité et l'innocuité chez l'homme doivent être établies.»

La conduite de tests sur les embryons d'animaux dépend également du tableau clinique dans lequel le médicament sera ensuite utilisé. «Par exemple, pour les collyres contre le glaucome qui sont principalement utilisés chez des personnes âgées, il est fréquent que la toxicité reproductive ne soit pas étudiée de manière systématique et exhaustive dans l'expérimentation animale», indique F. Pfannkuch. La notice d'emballage porte alors la mention: «Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, étant donné que le risque éventuel chez l'être humain n'est pas connu.» La situation est toute autre pour des médicaments contre les maux de tête ou des somnifères.

Ou encore pour des médicaments contre une infection par le VIH, des antipsychotiques ou des prin-



Source: Herbert Büttner, Die Arzneimittelsicherheit bei Humanarzneimitteln, mit besonderer Betrachtung des Einflusses von Krisenfällen auf die Gesetzgebung; Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät - Jahrgang 2010

cipes actifs utilisés par exemple en cas d'accidents vasculaires cérébraux ou de thromboses. Ainsi, le registre français sur les grossesses en cas d'infection par le VIH (la plus grande base de données au monde visant à consigner les effets embryotoxiques éventuels de médicaments contre le VIH) a démontré un taux d'anomalies neurologiques légèrement accru pour les enfants dont les mères avaient reçu pendant la grossesse l'éfavirenz, médicament contre le VIH. Dans les modèles animaux, des anomalies neurologiques étaient déjà apparues au préalable sous l'effet de ce principe actif, mais l'OMS a considéré sur la base d'une méta-analyse que malgré ces «avertissements», les bénéfices de l'éfavirenz étaient supérieurs aux dommages⁶.

De même, on constate un taux accru de naissances prématurées et d'atteintes à la santé en cas de prise d'antipsychotiques pendant la grossesse. Shrikant Gautam et d'autres chercheurs indiens de l'Université d'Allahabad ont désormais établi une cause potentielle dans le cadre d'expérimentations sur des rates gravides: la rispéridone (un antipsychotique)

Sources:

¹ <https://www.nature.com/articles/ncomms15112>

² <https://www.statnews.com/2017/04/25/mechanical-womb-premature-infant/>

³ <http://www.sueddeutsche.de/wissen/geburtsmedizin-laemmer-wachsen-in-kuenstlicher-gebaermutter-1.3477748>

⁴ <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2010/2163/2163.htm>

⁵ <http://www.ich.org/home.html>

⁶ <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=46056>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256515>

⁸ <http://www.kup.at/kup/pdf/11792.pdf>

influe sur la taille et le poids ainsi que sur l'architecture du placenta et pourrait également avoir des conséquences négatives sur le bien-être de l'embryon en pleine maturation⁷. Des principes actifs ciblant le système nerveux central ont souvent un faible poids moléculaire, ce qui augmente la probabilité qu'ils franchissent facilement la barrière placentaire.

Aucune méthode de contraception n'est sûre à 100%. De ce fait, il est tout à fait possible que pendant les premières semaines de grossesse, les hormones à visée contraceptive agissent sur l'embryon, dans la mesure où la femme ne sait pas encore qu'elle est enceinte. Les études portant sur des expérimentations animales sont ici très utiles pour l'évaluation du risque. Selon Thomas Rabe, de la Clinique universitaire de gynécologie d'Heidelberg, et d'autres médecins⁸, ces études animales ne pourraient certes pas être transposées automatiquement à l'homme étant donné les différences au niveau du patrimoine génétique, mais associées aux observations de cas individuels et aux études épidémiologiques, elles fournissent des indices importants et indispensables sur les éventuels effets néfastes de principes actifs de toutes sortes sur l'organisme de l'enfant à naître.

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Auteure: Dr Ulrike Gebhardt

Rédaction: Astrid Kugler, directrice