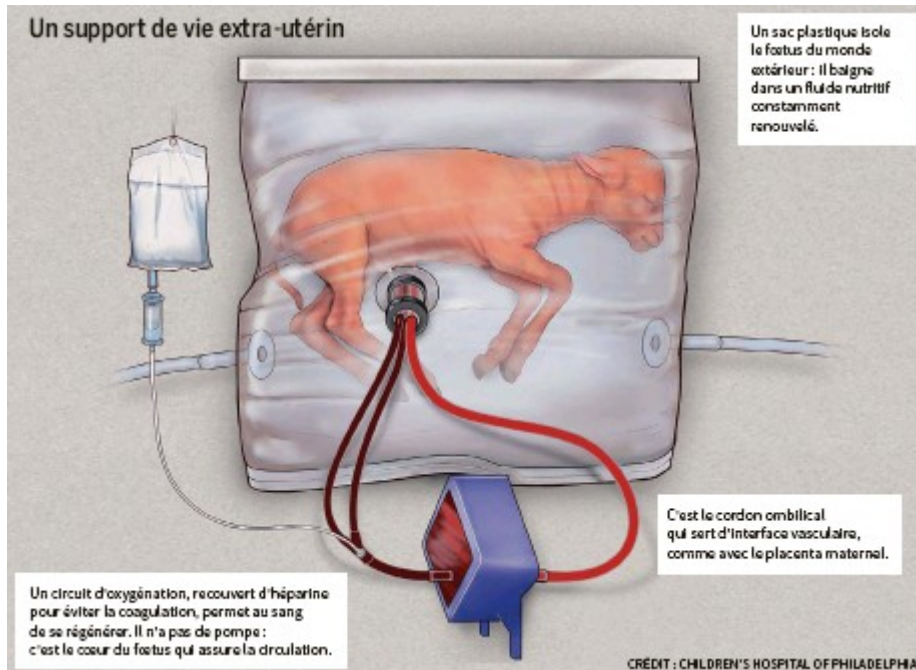


Un utérus artificiel pour les extrêmes prématurés

Une équipe américaine a permis à des foetus d'agneaux de se développer ex utero pendant quatre semaines

Le Monde · 27 apr 2017 · hervé morin

Un incubateur qui mime au plus près la physiologie d'un utérus, pour offrir de meilleures chances de survie en bonne santé à de très grands prématurés: tel est l'objectif poursuivi par l'équipe dirigée par Alan Flake, de l'hôpital pour enfants de Philadelphie (Etats-Unis). Le chirurgien foetal et son équipe présentent dans Nature Communications du 25 avril un dispositif qui marque un pas significatif dans la quête d'un tel «utérus artificiel». Testé sur le mouton, il a permis de faire se développer des foetus d'agneaux dans un sac en plastique transparent relié à divers circuits sanguins et physiologiques, pendant quatre semaines, apparemment sans séquelles. «Le but est de répondre au défi



de l'extrême prématurité», explique Alan Flake. En deçà de vingt-trois semaines de développement, les foetus humains qui naissent prématurément connaissent des niveaux de mortalité pouvant atteindre 90%, et ceux qui survivent présentent des séquelles importantes dans 70% à 90% des cas, a-t-il rappelé lors d'une conférence de presse téléphonique. En particulier, le développement des poumons subit l'impact du passage d'un milieu liquide dans le ventre de la mère, à l'air libre pour lequel ils ne sont pas encore adaptés – ce qui se traduit par des détresses respiratoires aiguës qui peuvent avoir de graves conséquences sur le développement cérébral.

L'idée de l'équipe américaine est donc d'offrir un sas liquide entre l'utérus maternel et le monde extérieur, pendant les quelques semaines qui suffisent à garantir la maturation des poumons. La démonstration semble réussie chez le mouton.

Imiter la physiologie naturelle

Cette tentative est loin d'être une première, rappelle le spécialiste de la reproduction humaine Pierre Jouannet, même si elle apporte « quelques éléments supplémentaires sur les possibilités de développement extra-utérin en fin

de grossesse » : il y a vingt ans, un chercheur japonais, Yoshinori Kuwabara (Juntendo University, Tokyo) avait expérimenté sur des foetus de chèvres un système fait d'un bac en plastique rempli d'un fluide ressemblant au liquide amniotique et d'une pompe reliée au cordon ombilical de l'animal. Certains

chevreaux ont survécu jusqu'à terme, pendant trois semaines, mais ils présentaient des malformations, notamment pulmonaires. Depuis, aucune tentative n'a semblé fructueuse.

La différence avec le système d'Alan Flake et ses collègues ? « Les autres approches sont bien plus éloignées de la physiologie naturelle, explique-t-il. Nous avons commencé avec un aquarium ouvert, comme d'autres, avant de

passer à un sac fermé. » Leur utérus artificiel se compose de cette enveloppe transparente, dans laquelle le foetus, extrait par césarienne, est placé. Son cordon ombilical est relié à un circuit d'oxygénation du sang, qui permet aussi de surveiller la teneur en oxygène. Le fluide amniotique nutritif est renouvelé en permanence : « Le foetus l'ingère et urine dans ce milieu », dit Alan Flake. Le secret de la réussite est sans doute l'absence de pompe : c'est le coeur de l'animal lui-même qui prend en charge la circulation

sanguine, ce qui évite des suppressions délétères. « Nous avons été surpris par la qualité de la réponse physiologique des animaux, témoigne Emily Partridge, premier auteur de l'article de Nature Communications. Les foetus régulent eux-mêmes ces échanges. »

L'histoire ne se termine pourtant pas au mieux pour eux. Après un maximum de quatre semaines, ils ont été extraits du sac protecteur, on a vérifié leur capacité à respirer dans l'air, avant qu'ils ne soient « humainement

euthanasiés », pour que leurs organes, notamment les poumons et le cerveau, soient analysés. Un « survivant » a été épargné et coule des jours heureux dans une ferme américaine. Mais si les analyses n'ont pas révélé d'anomalies de développement chez ses congénères moins chanceux, il sera difficile d'évaluer sur lui de possibles effets à long terme, notamment cognitifs : « Il n'existe pas de test d'intelligence pour les moutons », rappelle le chercheur. Le pionnier de la fécondation in vitro en France, René Frydman, salue « un pas supplémentaire, une étude incontestablement sérieuse »

Alan Flake envisage de demander de nouvelles autorisations pour des recherches précliniques plus poussées sur l'animal, qui pourraient durer deux à trois ans, avant d'envisager un éventuel passage à l'homme. Le pionnier de la fécondation in vitro en France, René Frydman, quant à lui, salue « un pas supplémentaire, une étude incontestablement sérieuse », mais soulève plusieurs objections : le système n'est adapté qu'aux naissances par césarienne,

et non par voie naturelle « où l'exposition aux agents pathogènes est plus élevée ». Les césariennes à ce stade précoce de la grossesse sont en outre plus risquées pour la mère.

Le médecin s'interroge sur la faisabilité des connexions vasculaires chez l'humain: un foetus d'agneau est trois fois plus gros qu'un foetus humain de maturité correspondant à la période-clé des vingt-trois semaines de grossesse. Alan Flake en convient, « on ne peut pas savoir à ce stade si les vaisseaux ombilicaux du mouton sont un modèle réaliste ». On sait aussi que le petit ruminant n'est

pas un bon modèle pour la circulation sanguine intracrânienne – alors que les risques d'hémorragie cérébrale sont élevés chez les grands prématurés.

René Frydman estime que « la question fondamentale est celle du risque physiologique, mais aussi psychologique pour l'enfant à naître de séjourner dans un sac sans présence humaine pendant plusieurs semaines ». Comment justifier ce risque auprès des premiers couples ? Avec quelles implications éthiques et légales ? « Entre vingt-trois et vingt-cinq semaines, la mortalité et la morbidité sont élevées avec les systèmes de prise en charge actuels, et ces questions sont déjà posées, rappelle Alan Flake. Ce sera une option supplémentaire proposée aux parents, et si notre système était défaillant, on pourrait extraire immédiatement le fœtus pour revenir aux méthodes classiques. »

« Couveuse perfectionnée »

L'équipe américaine imagine un sac amniotique plongé dans la pénombre, avec une caméra pour voir le fœtus et des haut-parleurs lui distillant des sons et voix familiers, afin que le lien avec les parents ne soit pas trop distendu. « Actuellement, l'environnement des services de grands prématurés est très angoissant pour les parents », souligne Alan Flake. La mission de cet utérus artificiel s'arrêtera après la maturation

critique des poumons. « Il n'y a aucune raison de poursuivre au-delà, si l'on pèse les bénéfices et les risques de chaque mode de prise

en charge. » Il n'y a pas lieu non plus, selon lui, de tenter de remonter plus tôt dans la grossesse. « On peut avoir des conversations très sensationnalistes, mais il n'existe pas de technique réaliste qui permettrait de passer des premiers jours de l'embryon à la période de l'extrême prématurité »,

affirme-t-il. Et il serait « très inquiet » si des équipes tentaient ce type d'expérience.

« Il ne s'agit pas d'un utérus artificiel au sens où toute la grossesse serait conduite ex utero », confirme le médecin et philosophe Henri Atlan, auteur d'un ouvrage sur le sujet (*L'Utérus artificiel*, Seuil, 2005). Il s'agit plutôt d'une couveuse perfectionnée pour très grands prématurés. » Pour lui, faire référence à l'ouvrage *Le Meilleur des Mondes* d'Aldous Huxley (1932) serait aussi hors de propos : « Ne sont concernées que des grossesses qui sont parties pour être naturelles, pas des

manipulations génétiques. » Pour autant, il faut, selon lui, se garder de tout « acharnement procréatique » et il lui semble urgent d'attendre d'avoir plus de recul sur les animaux adultes avant de passer à une éventuelle application à l'homme.