



Evaluation des dispositifs médicaux

Le modèle animal est-il nécessaire ?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à l'Homme ?



Critères de choix d'un modèle animal

Compromis ... avec comme objectif la **Prédictivité !**

– Ce qui est **souhaitable** :

- Proximité anatomique : taille ...
- Proximité biologique: métabolisme ...
- Proximité fonctionnelle : biomécanique ...



– Ce qui est **disponible** :

- Conditions pathologiques précises
- Espèces animales, OGM
- Techniques d'évaluation
- Réactifs disponibles ...



=> Prédictivité ?



Contexte biologique

- Biocompatibilité

Capacité d'un matériau à être utilisé avec une réponse appropriée de l'hôte pour une application spécifique => absence d'effet néfaste pour le receveur

- Biofonctionnalité

Capacité d'un matériau à assurer la fonction du tissu qu'il remplace

- Bioactivité ≠ bio-inerte

Possibilité d'interactions et d'échanges favorables avec les cellules et les tissus et d'induire des modifications biologiques

- Biodégradabilité
- Molécules actives, cellules, ...



Optimisation de l'expérimentation animale Les 3R : « Reduce, Refine, Replace »

- Réduire le nombre d'animaux nécessaires tout en maintenant la pertinence de l'étude
- Améliorer les protocoles en terme de bien-être et de contrôle de la douleur (outils d'évaluation?)
- Remplacer le modèle animal par des méthodes alternatives, substitutives, complémentaires



Optimisation de l'expérimentation animale

Les 3R : « Reduce, Refine, Replace »

- Pour **Réduire**, il faut : ... Justifier l'intérêt de la recherche entreprise
=> conception, interprétation, valorisation
- Pour **Améliorer**, il faut : ... Justifier le choix du modèle animal
 - Connaissances physiologiques, médicales, chirurgicales spécifiques
=> intérêt de la multidisciplinarité
 - Plateau technique adapté
 - Etape de faisabilité
- Pour **Remplacer**, il faut : ... Développer des méthodes alternatives
 - modèles in vitro
 - modélisations mathématiques



Qualités et Exigences d'un modèle animal

- Scientifiques
 - **Prédictivité, reproductibilité, fiabilité**
 - **Etude des réactions à l'échelle d'un organisme entier**
 - Problématique, environnement scientifique
- Economiques
 - **Coût, facilité d'utilisation**
 - Preuve de concept + exigences réglementaires
- Ethiques
 - **Prise en charge de l'animal (douleur, confort)**
 - **Risques en cas d'utilisation humaine**
 - Comité d'éthique, obligations légales (autorisations ...)



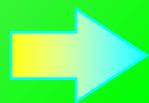
Recréer un contexte pathologique

- Conditions pathologiques « spontanées »
 - Rares pour la physiopathologie osseuse ou dentaire
 - Intéressantes en **cancérologie**

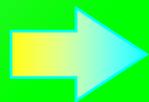


- Défaut osseux de taille critique « critical-size defect » (Hollinger)

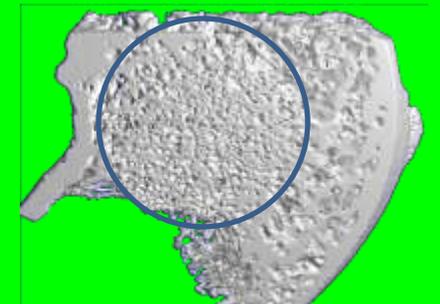
Défaut osseux dont le comblement ne peut intervenir spontanément du fait des seules capacités de cicatrisation physiologique de l'animal



Nécessité d'un facteur extrinsèque



Efficacité du biomatériau testé





Transposer une situation pathologique

- Modélisation d'une situation clinique humaine chez l'animal
 - modèles complexes
 - retombées pour la recherche clinique vétérinaire





Exemple 1.

Développement de substituts osseux synthétiques pour compléter +/- remplacer les greffes osseuses

- Substituts osseux en phosphate de calcium
 - Biocompatibles
 - Bioactifs
 - Résorbables et « colonisables » par du tissu osseux néoformé

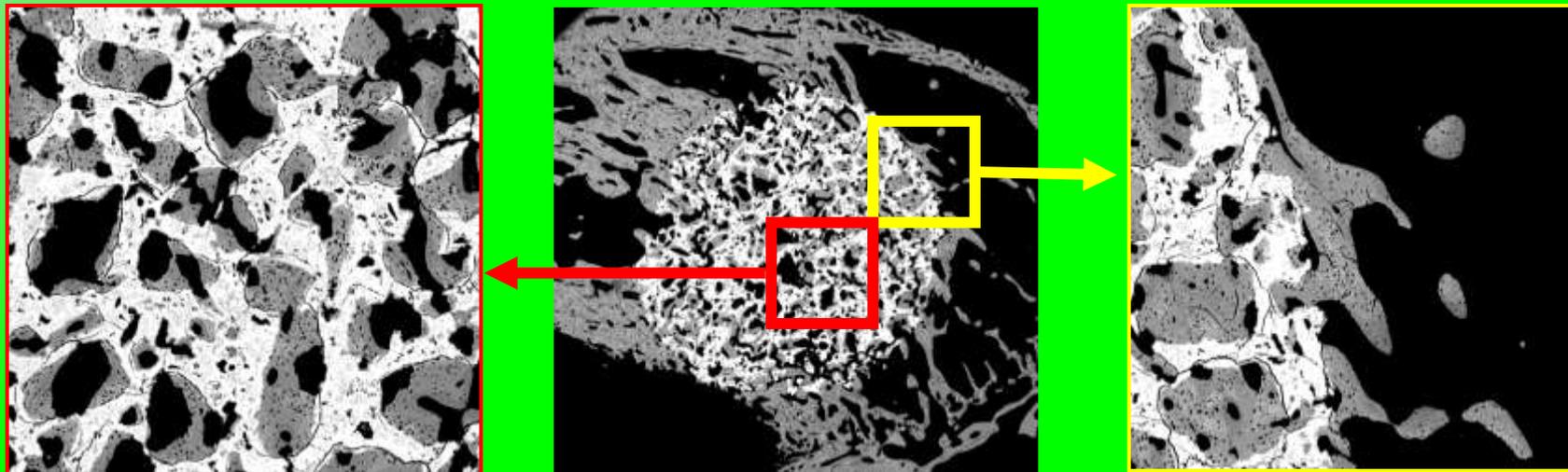


Exemple 1.

Développement de substituts osseux synthétiques pour compléter +/- remplacer les greffes osseuses

- Preuve de concept biologique : in vitro (validation physico-chimique, cultures cellulaires ...)
- Preuve de concept fonctionnelle : nombreuses études chez l'animal

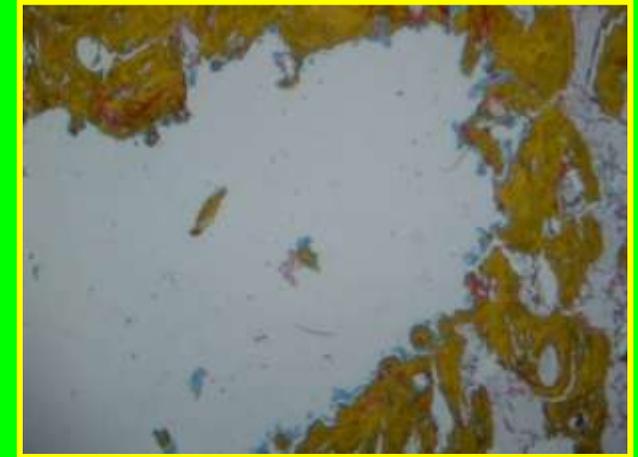
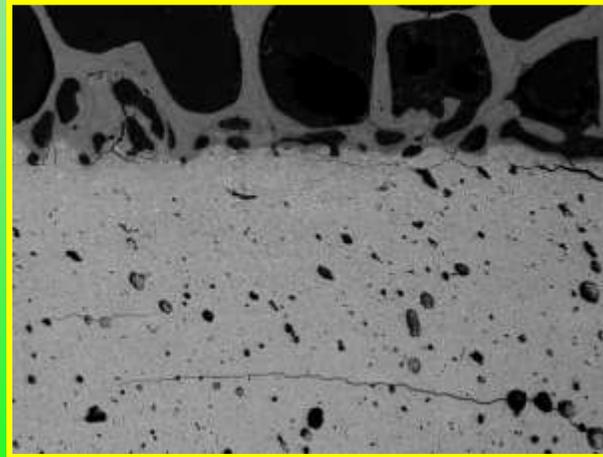
Chez le Lapin



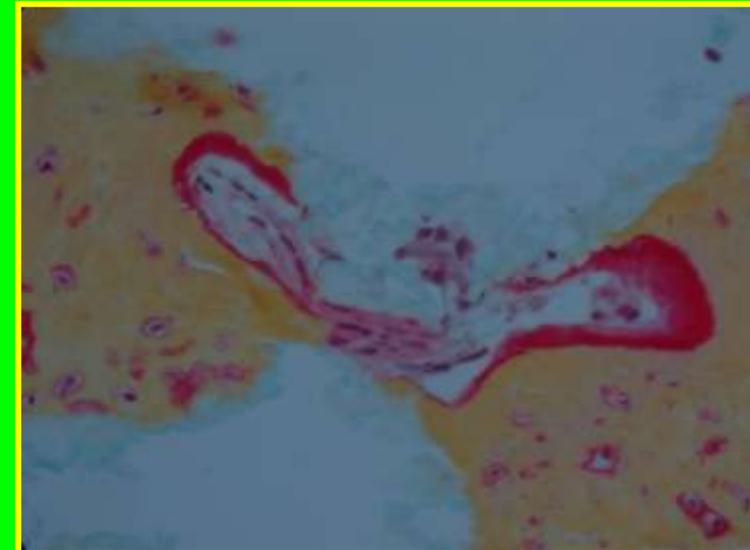
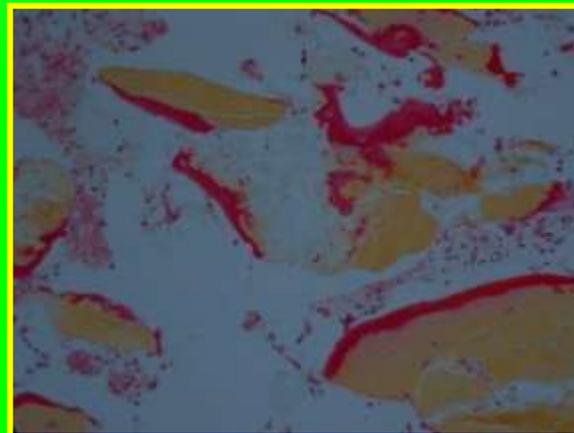
Exemple 1.

Développement de substituts osseux synthétiques
pour compléter +/- remplacer les greffes osseuses

Evaluation histologique
chez le Lapin

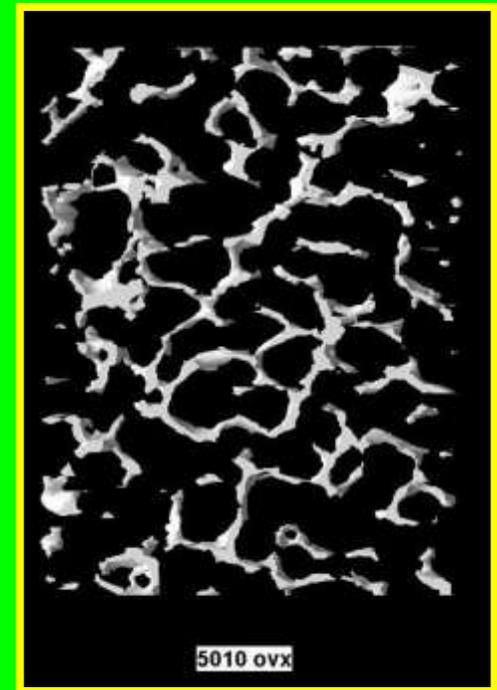
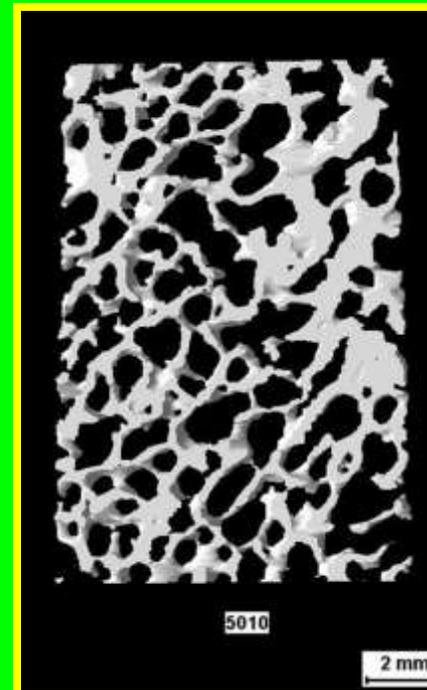


Résultat histologique
chez le patient humain
(biopsie)



Exemple 2. Modélisation animale de l'ostéoporose

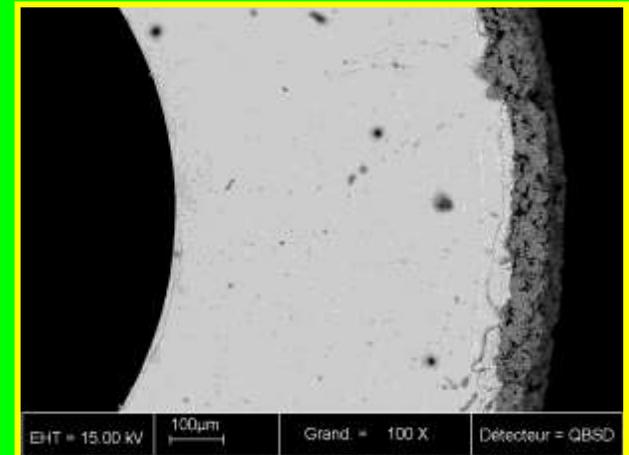
- Environnement ostéoporotique : non-physiologique chez l'animal
 - Nécessité de 2 modèles différents : Rat, Mouton
 - Induction de l'ostéoporose par ovariectomie
 - Validation chez la brebis
 - Vérification histologique



Exemple 2. Modélisation animale de l'ostéoporose

- Environnement ostéoporotique :
=> Amélioration de l'ostéointégration d'implants orthopédiques

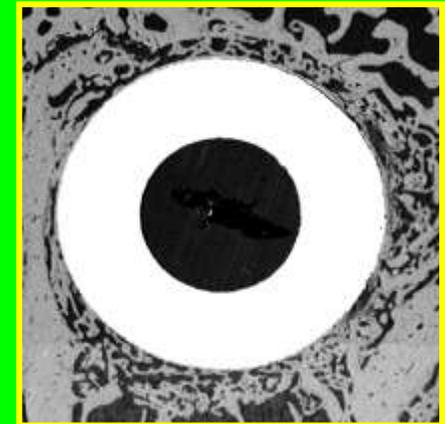
Modélisation chez le Rat
(Rates ovariectomisées)



OVX sans BP



Non-OVX + BP



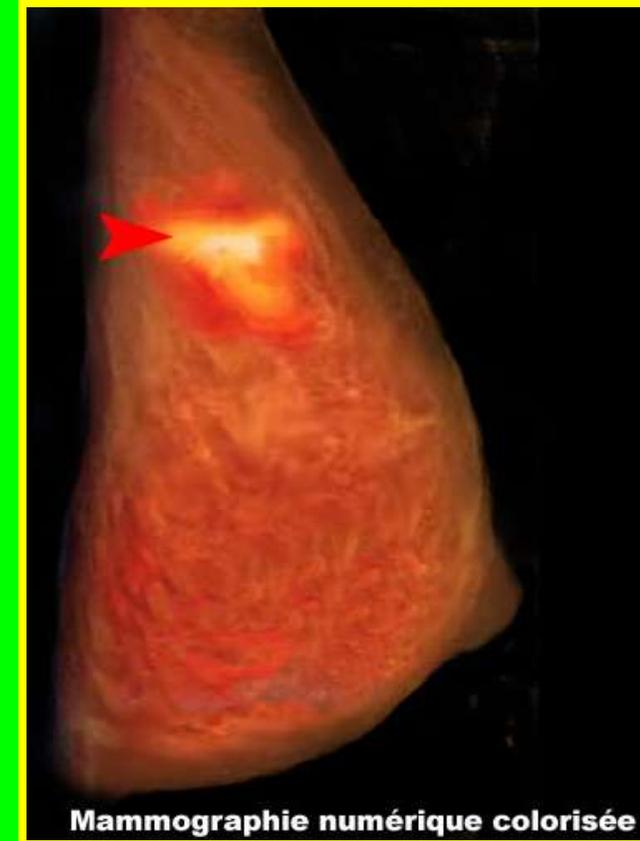


Exemple 2. Retombées scientifiques Humaines et vétérinaires



Exemple 3. Apport de la pathologie spontanée Tumeurs mammaires / Cancer du sein

- Cancer du sein = principal cancer chez la femme
- Chez la chienne : 250 / 100 000
- Chez la chatte : 30 / 100 000



Exemple 3. Apport de la pathologie spontanée Tumeurs mammaires / Cancer du sein

- Implications de certains oncogènes (HER 2/Neu et c-kit) dans des variants très agressifs chez la femme comme chez la chienne
- Perspectives
 - => New marqueurs moléculaires diagnostiques et thérapeutiques
 - => Nouvelles stratégies thérapeutiques potentielles





Conclusion

1. Longues étapes de validation *in vitro* et *in vivo*
2. Indispensable ..., au stade de la biofonctionnalité
3. Optimisation de la modélisation animale
 - scientifique
 - éthique
 - économique
4. Utilisation clinique finale :
 - Extrapolation « imparfaite » du modèle animal