

Quels futurs modes d'expérimentation pour les sciences de la vie ?

L'expérimentation est la « substantifique moelle » de la recherche et de la méthode scientifique. Pratiquée depuis des siècles, elle a considérablement évolué et s'est diversifiée ces dernières décennies, singulièrement dans les sciences de la vie et de la santé. Quelles en sont les perspectives à moyen et long terme ? C'est la question à laquelle ont répondu trois scientifiques particulièrement ... expérimentés.

Trois modes d'expérimentation coexistent actuellement dans les sciences de la vie : l'expérimentation *in vivo* menée sur un être vivant (humain ou animal), l'expérimentation *in vitro* menée en dehors de l'organisme vivant et l'expérimentation *in silico* menée à l'aide de modèles mathématiques.

Depuis quelques années, un débat sociétal existe sur le bien-fondé de l'expérimentation animale, et les alternatives ont le vent en poupe. Des politiques, en Europe comme en Belgique, visent à réduire et remplacer au maximum l'usage d'animaux d'expérience.

Vers de nouvelles méthodes ?

Quatre universités francophones (ULiège, UNamur, ULB et UCLouvain) et la Haute école Charlemagne travaillent au sein de la plateforme « Alternatives aux expérimentations animales ». L'objectif : diminuer le plus fortement possible l'expérimentation sur animaux au sein des laboratoires universitaires et académiques francophones en développant des alternatives viables.

La plateforme mène par exemple des recherches sur la bio-impression 3D de modèles *in vitro*, qui permet de produire artificiellement des tissus biologiques; les systèmes *in vitro* multi-organes visant à reproduire la complexité biologique

du corps humain - par exemple pour tester des vaccins ou étudier le développement de maladies - ; ou encore le développement de méthodes *in silico* - comme, par exemple, la simulation par ordinateur d'une expérience afin de choisir les molécules qui seront testées.

Pour les chercheurs, ces méthodes sont connues et ne sont pas des alternatives, mais des méthodes complémentaires à l'expérimentation *in vivo* qui est nécessaire à la recherche en sciences de la vie. « *Les expérimentations in vivo et in vitro coexistent depuis le XIX^e siècle* », explique le Pr Eric Muraille, biologiste et Directeur de recherches FNRS (ULB). « *La modélisation in silico s'est quant à elle développée dans la deuxième moitié du XX^e siècle, avec l'apparition des ordinateurs. Mais cette dernière se base souvent sur des données issues de l'expérimentation animale. En bref, toutes ces méthodes sont complémentaires. Remplacer l'animal est totalement impossible dans un avenir proche. D'autant plus que se posent aujourd'hui toute une série de questions que l'on ne se posait pas hier. Par exemple, quel*



 **Agnès Noël**, Directrice du GIGA-Cancer, ULiège, Promotrice PDR-FNRS et WELBIO

est l'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine et animale ? Comment étudier in vitro leurs effets sur la reproduction ou sur le comportement ? Il existe de nombreuses questions qui, si l'on ne dispose pas de la complexité d'un animal vivant, ne trouveront pas de réponses. »

Une conclusion à laquelle adhère complètement le Pr Agnès Noël, Directrice du GIGA Cancer (ULiège), qui réalise des expérimentations in vitro et in vivo depuis une quarantaine d'années. *« Il s'agit de méthodes complémentaires*

pouvant, dans certains cas, limiter le recours aux animaux. Mais elles ne remplaceront jamais les méthodes in vivo. On y arrivera peut-être partiellement dans plusieurs décennies, mais pas avant. »

Les limites des méthodes « alternatives »

Dans un avenir raisonnable, se passer de l'animal est donc impossible. Mais pourquoi les méthodes alternatives ne remplaceront-elles jamais le recours aux modèles vivants ?

« Mettre des cellules sur du plastique, ce n'est pas travailler dans un milieu naturel », explique, à propos des méthodes in vitro, la professeure de l'ULiège. « Nous n'avons pas de plastique dans le corps, comme je l'explique à mes étudiants. Une cellule n'est pas à l'aise dans un tel milieu. Nous avons donc essayé, en biologie de la matrice, de moduler cela, de trouver la matrice la plus appropriée possible. Il y a eu des avancées importantes en microscopie, en développement d'organoïdes. D'autres méthodes, à l'instar de l'impression 3D, font également des progrès. Mais on est encore loin de pouvoir imprimer ou reconstituer in vitro des systèmes complexes. C'est mieux, nous avons fait énormément de progrès, mais cela reste limité. »

La même réflexion s'applique aux modèles in silico. *« Quand on veut faire un modèle, il faut au départ le nourrir de données biologiques. Ces données viennent de l'expérimentation animale », explique Alban de Kerchove d'Exaerde, neurobiologiste, Directeur de recherches FNRS (ULB) et membre exécutif du Comité sur la recherche animale (CARE) de la Fédération européenne des sociétés de neurosciences (FENS). « Pour avoir un modèle complètement prédictif, il faudrait que l'on ait compris tous les mécanismes biologiques. Et nous en sommes encore très loin. »*

« Ces modèles permettent de répondre à des questions, mais pas à toutes les questions », conclut le neurobiologiste. « Je ne dénigre pas les approches avec organoïdes qui permettent de reconstruire de manière intéressante un système et de comprendre comment cela fonctionne in vivo. Ce sont des outils d'étude géniaux. Mais il faut les considérer pour ce qu'ils sont : des méthodes complémentaires et non alternatives », ajoute Éric Muraille.

L'éthique au centre de la réflexion

Élaborée en 1959, la règle des 3R (réduire, raffiner, remplacer) constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe. Mais est-elle toujours d'actualité ? *« Absolument », répond le Pr Alban de Kerchove d'Exaerde. « On parle même parfois des 4R en ajoutant le concept de responsabilité. Ce principe a débouché sur une obligation légale. Il est interdit de faire de l'expérimentation animale si l'on peut répondre à une question scientifique par d'autres méthodes. Tout protocole éthique doit faire la preuve que la question n'a jamais été résolue par personne et qu'elle nécessite une expérimentation animale. »*

« Réduire contraint les chercheurs à justifier le nombre d'animaux engagés dans une étude. Il ne faut pas d'excès,

mais il faut également suffisamment d'animaux pour que les résultats soient suffisamment significatifs », détaille le neurobiologiste. « Le raffinement, quant à lui, veut que nous mettions les animaux dans les meilleures conditions possibles. C'est dans l'intérêt du chercheur : avec un animal stressé, le résultat serait biaisé. Le raffinement concerne également les procédures, afin qu'elles soient les moins lourdes possibles. Enfin, la notion de responsabilité n'est pas difficile à comprendre : le chercheur doit être responsable de ce qu'il fait. Il a la responsabilité du respect des bonnes conditions d'expérimentation, dans le protocole d'éthique et dans la pratique. »

“

On est encore loin de pouvoir imprimer ou reconstituer in vitro des systèmes complexes.

L'animal, indispensable

Comment se passer de l'expérimentation in vivo ? Quels sont les modèles qui, dans le futur, seront les plus adéquats ? « Ces questions, nous nous les posons tout au long de notre carrière », explique le Pr Agnès Noël. Pour faire face à la complexité de la biologie, il faut recourir à des systèmes complexes. Aujourd'hui, ces systèmes sont forcément vivants. « Cela à cause de l'hétérogénéité cellulaire, de la plasticité des cellules qu'il est difficile de reproduire in vitro. De plus, l'organisme est un système complet. Et toute maladie est systémique. Les médicaments n'ont pas seulement un effet sur une cellule ciblée, mais sur le système, notamment à cause des effets secondaires. »

« Actuellement, il n'y a aucun élément scientifique qui permette de dire que l'on pourra remplacer l'expérimentation animale pour développer l'arsenal

thérapeutique pour l'homme, mais aussi pour l'animal », enchérit le Pr Alban de Kerchove d'Exaerde. « Sans l'expérimentation animale, on ne peut mettre de médicaments au point. Tester ces derniers sur des cultures cellulaires est impensable. Imagine-t-on tester directement un nouveau traitement pédiatrique directement sur des nourrissons ou des enfants ? Et je ne vous parle pas de mon domaine, la psychiatrie. Une boîte de pétri qui a des hallucinations, qui est déprimée ou dépendante aux drogues est impossible dans l'état actuel des connaissances. »

Si l'on désire continuer à progresser en sciences de la vie, il faut avoir accès à l'objet d'étude qu'est le vivant, explique Éric Muraille. « Si l'on veut conserver l'efficacité de la méthode scientifique moderne qui est basée sur l'observation et l'expérimentation, sans expérimentation animale, nous sommes bloqués. Je ne vois pas comment on pourrait remplacer l'expérimentation animale par quelque chose d'équivalent en recherche



 **Éric Muraille**, Directeur de recherches FNRS, Laboratoire de parasitologie, ULB

“
Disposer d'un meilleur financement permettrait de mieux exploiter ce dont nous avons à disposition et donc de réduire l'expérimentation animale.

Un futur fiction

Que se passerait-il, si demain, il n'y avait plus d'expérimentation animale ? « On s'arrêterait à l'état des connaissances actuelles en médecine et biologie », répond Alban de Kerchove d'Exaerde. Ce scénario est plausible pour deux raisons : c'est un choix de société, et c'est une discipline qui est déjà soumise à une bureaucratie très lourde. Et elle pourrait s'alourdir davantage.

Parlons d'abord du choix de société qui mènerait à abolir totalement l'expérimentation animale. « C'est un débat démocratique : doit-on ou non arrêter l'expérimentation animale ? Il faut, pour répondre, comprendre les conséquences potentielles », explique Alban de Kerchove d'Exaerde. Éric Muraille ne craint pas que ce débat démocratique débouche sur l'arrêt pur et simple de l'expérimentation animale. « La Suisse a fait un référendum à ce sujet en 2022 et environ 80 % des citoyens ont voté en faveur de la poursuite de l'expérimentation. C'est une leçon. Le gouvernement suisse a bien communiqué. La population a compris les enjeux. »

Parlons ensuite de la charge administrative qui pèse sur les épaules des chercheuses

et chercheurs, et qui ne cesse d'augmenter, surtout s'ils font de l'expérimentation animale. « Je suis inquiet de l'augmentation du poids de la bureaucratie et des exigences légales en matière d'expérimentation animale. Cela décourage les jeunes. Et pas mal de laboratoires ont abandonné l'expérimentation animale, faute de moyens », témoigne Éric Muraille.

Ces deux problématiques débouchent déjà sur une certaine délocalisation. « C'est déjà une réalité. De nombreuses expériences sur des primates ont été délocalisées en Chine ou ailleurs, là où les exigences éthiques sont bien moins grandes. In fine, en termes de bien-être animal, c'est une perte », estime le Pr de Kerchove d'Exaerde. Éric Muraille est quant à lui moins inquiet pour la recherche. « Il est vrai que l'industrie a tendance à sous-traiter ce type d'expériences. Cette délocalisation a déjà eu lieu. Mais pour la recherche dans les universités, il est très compliqué de délocaliser. Passer par l'industrie augmente les coûts. Il faut être physiquement proche, en tant que chercheur, du laboratoire et de l'animalerie pour réaliser les expériences. À moins de délocaliser l'intégralité de la recherche, ce n'est pas possible. »

fondamentale. C'est d'autant plus le cas avec les questions environnementales que l'on ne se posait pas il y a encore quelques années. Par exemple, il n'est pas envisageable d'étudier l'effet des perturbateurs endocriniens sur la santé sans animaux. Car ces molécules affectent la reproduction, les comportements et ont des effets transgénérationnels. »

À l'horizon, on voit néanmoins une diminution du recours aux animaux. À certaines conditions. « Disposer d'un meilleur financement permettrait de mieux exploiter ce dont nous avons à disposition et donc de réduire l'expérimentation animale », donne à titre d'exemple Éric Muraille. « Notamment grâce aux nouvelles technologies qui permettent de faire des observations intra vitales, d'extraire davantage de données à partir du même nombre d'animaux. C'est ça le futur. »



Laurent Zanella

Références :

Le 13 février 2022, les Suisses se sont exprimés sur l'Initiative populaire à propos de l'interdiction de l'expérimentation animale et humaine. 79,1% des participants à la votation ont répondu par la négative à cette initiative.



“
Sans
l'expérimentation
animale, on ne
peut mettre de
médicaments au
point.



 **Alban de Kerchove d'Exaerde**, Directeur de recherches FNRS, ULB, Membre exécutif du Comité sur la recherche animale (CARE) de la Fédération européenne des sociétés de neurosciences (FENS)

Transdisciplinarité

La transdisciplinarité est-elle essentielle pour ce domaine de recherche ? « Évidemment. Nous bénéficions de l'apport de nombreux pairs », répond Agnès Noël. « L'in silico, par exemple, est une démarche tout à fait différente de nos démarches habituelles. Cela nous amène à avoir un dialogue interdisciplinaire très enrichissant. » Et Alban de Kerchove d'Exaerde d'ajouter : « La transdisciplinarité dans la recherche actuelle est factuelle. Il est impossible de s'en passer. »

Open Science

L'Open science, nécessaire ou aléatoire ? « C'est très important. Le modèle économique actuel de la publication est un des plus prédateurs, estime Alban de Kerchove d'Exaerde. En effet, les fonds publics payent quatre fois : la recherche, l'évaluation de la qualité des articles, les coûts de publication demandés par les revues et enfin les coûts souvent très élevés des abonnements à ces mêmes revues. Il existe des alternatives. L'Open Science se développe de plus en plus. »

Intelligence artificielle

L'intelligence artificielle : alliée ou ennemie ? « C'est une alliée dans notre domaine. Elle permet de répondre à des questions de manière plus fine, et permet même d'observer des comportements que l'œil humain ne pourrait pas observer de manière aussi efficace », explique le Pr de Kerchove d'Exaerde. « Nous sommes demandeurs de plus d'intelligence artificielle », ajoute le Pr Muraille. « Nous collectons des quantités de plus en plus importantes d'informations. Il faut pouvoir les analyser et leur donner du sens. »