

Notions générales sur les études biomédicales Forces et faiblesses des études expérimentales

1. Etudes expérimentales : présentation générale

Les études expérimentales cherchent à provoquer des effets de manière reproductible. L'objectif est de comparer différentes conditions d'expositions (par exemple pour les CEM différents niveaux, nocturne/diurne, continu/intermittent, etc.) et d'en **mesurer les effets** sur différents paramètres biochimiques des sujets d'étude.

Les études expérimentales permettent aussi d'**étudier le mécanisme d'action** par lequel un facteur est susceptible d'intervenir dans le déclenchement et/ou l'évolution d'une maladie. Par exemple si on suspecte qu'un facteur d'exposition puisse être cancérigène, on peut se poser la question de savoir si ce facteur est susceptible de provoquer un cancer chez un sujet sain ou d'accélérer le développement d'un cancer préexistant. On parle dans le premier cas d'un facteur « initiateur » de la maladie et dans le second d'un effet « promoteur » de la maladie, c'est-à-dire qu'il constitue un facteur aggravant en cas de maladie préexistante ou de prédisposition à la maladie.

Suivant l'hypothèse que l'on veut étudier, on adaptera le protocole d'étude : ainsi, l'effet « initiateur » sera étudié sur des animaux en bonne santé (ou des cellules saines) que l'on exposera à différentes doses du facteur incriminé, tandis que pour étudier l'effet « promoteur », on prendra des animaux prédisposés naturellement (*il existe par exemple des lignées génétiques de souris avec une prédisposition à la leucémie*) ou bien artificiellement.

1.1 Méthodologie des études expérimentales

En pratique, on prend un ensemble homogène de sujets d'étude (des cellules d'une même souche, des plantes d'une même variété ou encore des animaux de la même lignée génétique) que l'on sépare en plusieurs lots homogènes. Chaque lot recevra une dose différente du facteur d'exposition. Il y a aussi un lot témoin, non exposé.



Note : il y a aussi souvent un lot « témoin positif » qui est un lot témoin qui ne reçoit aucune dose du facteur étudié, mais qui reçoit par contre une autre dose d'un autre facteur dont les effets sont connus. Le fait que ce lot particulier réagisse au second facteur permet de montrer que la population d'étude a une réaction normale aux facteurs connus et que l'on n'a pas choisi par erreur des sujets d'étude anormalement réactifs ou anormalement passifs.

Bien évidemment il faut veiller scrupuleusement à ce que tous les autres facteurs d'influence soient parfaitement contrôlés (température, alimentation, lumière, vibrations etc.) et que chacun des lots soit

traité exactement de la même manière. Il est par exemple important, pour les études animales, que le laborantin en charge des soins aux animaux ne fasse pas de différence entre les animaux exposés et les autres sinon il risque de fausser les résultats.

Les meilleures méthodologies sont celles des études dites « en aveugle », c'est-à-dire que ce laborantin ne sait pas quels sont les sujets d'étude exposés. Quand on travaille sur des volontaires humains, on parle même de « double aveugle », c'est-à-dire que le volontaire ne sait pas quand il est exposé au cours du protocole d'étude et que le chercheur qui l'interroge et/ou l'examine ne le sait pas non plus : l'exposition est pilotée par un tiers ou un automatisme.

1.2 Etudes in vivo – Etudes in vitro. Comment se complètent-elles ?

Les études sur cellules (études « in vitro » = « dans le verre ») et des études sur animaux (études « in vivo » = « dans le vivant ») ne regardent pas les mêmes choses et n'ont pas le même objectif :

- Les études in vitro visent avant tout à identifier, au niveau cellulaire -voire subcellulaire- **les mécanismes par lesquels le facteur étudié interagit avec le vivant**. Par exemple, si on travaille sur l'hypothèse que le facteur étudié a une action sur une protéine, l'effet est-il de favoriser/bloquer l'émission ? réduire/augmenter la diffusion ? modifier la protéine ? modifier l'état d'un récepteur au niveau de tel ou tel type de cellules ?

Si on travaille sur le cancer, maladie qui se caractérise par une reproduction anarchique de cellules, on pourra regarder si le facteur a une action par exemple sur les mécanismes de reproduction cellulaire, ou de réplication de l'ADN, ou encore sur l'apoptose (la mort cellulaire programmée).

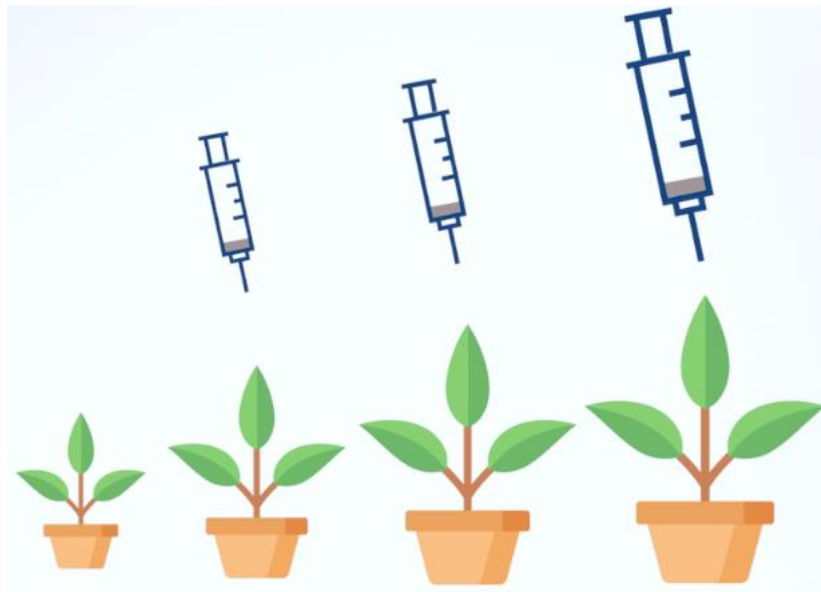
- Les études sur animaux se positionnent entre les études des mécanismes d'action (= les études in vitro) et les études d'observation des maladies sur l'homme (= les études épidémiologiques). Si on part des études in vitro, l'objectif des études animales sera de regarder si un mécanisme observé au niveau cellulaire se traduit par un **effet perceptible au niveau de l'organisme**. Si à l'inverse on part d'un résultat épidémiologique c'est-à-dire une observation d'association entre une maladie chez l'homme et un facteur donné, l'objectif des études animales sera de chercher à **reproduire cette maladie chez l'animal, en l'exposant de manière contrôlée au facteur incriminé**.

2. Les forces des études expérimentales

2.1 Etablir une relation de cause à effet

Les études expérimentales permettent de caractériser finement les conditions d'exposition et d'en mesurer précisément les effets sur les sujets d'étude. Par ailleurs, et comme on vient de le voir au chapitre précédent, ces études permettent tester de nombreuses hypothèses biologiques sur les possibles mécanismes d'action et sur la manière dont un effet sanitaire peut apparaître. L'expérimentation est donc capable de **mettre en évidence un mécanisme d'action et de le caractériser**.

Si une étude expérimentale produit un résultat positif (c'est-à-dire qu'elle observe une différence entre les sujets exposés et témoins) avec un mode opératoire irréprochable, il est logique de supposer que l'effet observé est directement lié au facteur d'exposition : la relation de cause à effet est donc probable.



Si l'effet observé augmente quand l'exposition augmente, on parle alors de relation dose-effet. C'est un élément de preuve supplémentaire.

2.2 Donner rapidement des réponses

Un autre intérêt majeur des études expérimentales est leur capacité à donner rapidement des réponses.

Le terme « rapide » est bien sûr à moduler : on parle de recherche scientifique et, pour faire une bonne étude, il faut de la précision, de la rigueur et de la méthode, et donc prendre son temps. Néanmoins, pour une étude sur cellules, une exposition de quelques heures peut être tout à fait pertinente, notamment dans le contexte de la recherche sur les CEM. En intégrant les analyses et vérifications, les durées sont de l'ordre de quelques jours à quelques semaines pour tester une configuration expérimentale.

Pour une étude animale de grande ampleur il faut par contre compter plusieurs mois, voire plusieurs années si on met bout à bout l'organisation (et le financement à trouver !), la mise au point du système d'exposition (comme c'est le cas pour les études sur les CEM), la partie exposition proprement dite et enfin les analyses biologiques des résultats. Néanmoins, même les plus grandes études animales restent globalement bien moins longues que les grandes études épidémiologiques.

2.3 Facilité de mise en œuvre

D'une manière générale, une étude expérimentale sur cellules sera plus facile à réaliser qu'une étude sur animaux, car une population de cellules constitue un matériel d'étude bien plus homogène et bien moins complexe que des animaux. Dans le même ordre d'idée, les études sur cellules nécessitent une logistique (notamment le système d'exposition pour les études sur les CEM) bien plus légère que les études animales.

On travaille donc sur du matériel d'étude, certes vivant, mais bien connu et bien caractérisé. Que ce soit sur cellules ou sur animaux, les protocoles et méthodologies d'étude, incluant les processus de vérification et de contrôle, sont bien rodés et bien maîtrisés par les équipes de recherche. Moyennant une équipe compétente et une exécution rigoureuse, une étude expérimentale est donc relativement facile à mettre en œuvre.

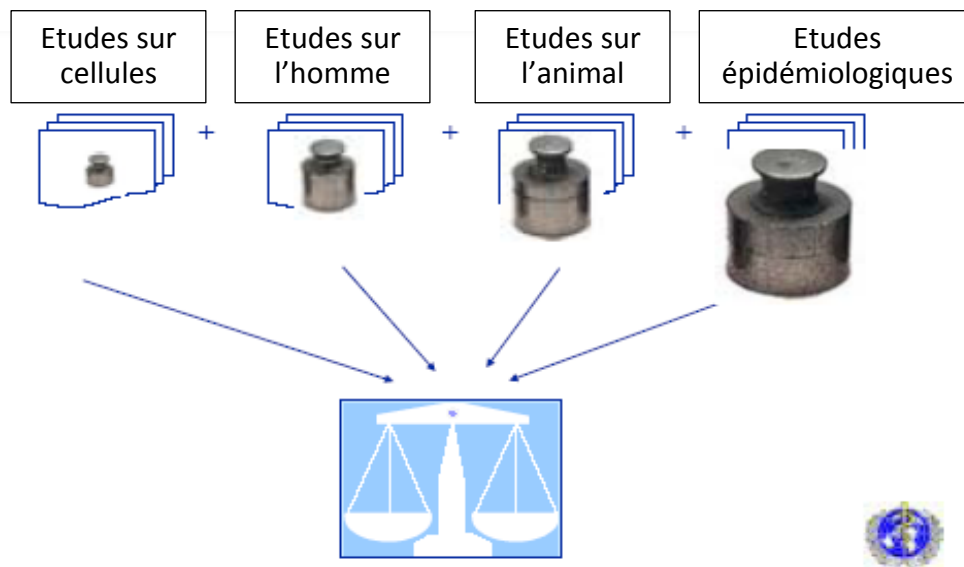
3. Les faiblesses des études expérimentales

3.1 Effet biologique ou effet sanitaire ?

Si une expérimentation *in vitro* montre un effet sur des cellules, on parle d'effet biologique mais on ne peut pas pour autant en conclure qu'un effet sanitaire sur un organisme a été établi. Dans un organisme vivant complexe interviennent un grand nombre d'interactions (systèmes hormonaux, immunitaires, etc.) qui font qu'une réaction cellulaire locale peut être complètement atténuée, voire annulée à un niveau supérieur d'interaction.

Une réaction cellulaire (par exemple lors d'une exposition aux CEM) n'est donc pas obligatoirement interprétable en termes d'effet sanitaire. Par exemple, les cellules rétinienne régissent à la lumière, c'est un effet biologique, pas un effet sanitaire.

Cette distance importante entre effet biologique et effet sanitaire font que les études sur cellules sont considérées comme ayant une importance moindre que les études sur animaux ou sur l'homme quand il s'agit d'établir la toxicité d'un facteur. Ceci est illustré dans la figure ci-dessous qui présente la démarche globale d'expertise scientifique et le « poids » des différentes études pour juger de la toxicité d'un facteur. Cela n'enlève rien à l'intérêt scientifique des études sur cellules, mais cela en relativise les résultats dans la mesure où ceux-ci ne seraient pas observables au niveau supérieur.



3.2 Extrapolation à l'homme

Un animal est un être vivant complexe, et les études sur l'animal seront donc a priori plus faciles à interpréter en termes d'effet sanitaire sur l'homme. Les rongeurs (rats, souris, lapins ...) sont les animaux les plus utilisés car leur matériel génétique n'est pas éloigné de celui de l'homme (ce sont des mammifères). Leur vie est courte (environ 2 ans) et leur cycle reproductif court permet au besoin une étude sur plusieurs générations.

Comme illustré ci-dessus, quand on veut interpréter de manière globale un ensemble de résultats expérimentaux sur cellules et sur animaux, les seconds auront forcément plus de poids que les premiers, surtout si l'effet étudié est observé sur plusieurs espèces animales différentes.

Cependant, dans tous les cas il faut rester prudent quand on veut appliquer à l'homme les conclusions d'une étude animale. Il y a des produits toxiques avérés chez l'homme et qui n'ont pas d'effets connus sur certaines espèces animales et vice-versa.

3.3 Le risque d'erreur

Comme on l'a vu précédemment, une étude expérimentale est relativement facile à mettre en œuvre, mais pour autant, elle doit suivre une méthodologie rigoureuse et un mode opératoire précis et maîtrisé. Même avec du personnel compétent, des erreurs de manipulation peuvent survenir et biaiser le résultat dans un sens ou dans l'autre.

Note : réciproquement quand le protocole d'étude comporte un défaut méthodologique, comme par exemple des différences entre lots exposés et témoins, cela est normalement détecté au niveau des comités de relecture des publications scientifiques.

La reproductibilité des études expérimentales est un élément clef de leur crédibilité. Pour qu'un résultat expérimental soit considéré comme établi et validé scientifiquement, il faut en effet qu'il puisse être reproduit par le laboratoire initial et par plusieurs autres laboratoires : c'est ce qui permet de garantir que le résultat acquis n'est dû ni au hasard, ni à une erreur dans la mise en œuvre de l'étude.

Réciproquement, quand un résultat expérimental n'est pas reproductible d'un laboratoire à un autre, cela rend ce résultat douteux aux yeux de la communauté scientifique.

4. Synthèse

Pour résumer, la force des études expérimentales, c'est leur facilité (relative) de mise en œuvre, leur rapidité à donner des résultats et leur capacité à établir une relation de cause à effet. Leurs faiblesses viennent d'une part de la difficulté d'extrapoler les résultats à l'homme et d'autre part des risques d'erreurs expérimentales. C'est la raison pour laquelle les résultats doivent être reproduits entre laboratoires pour être scientifiquement reconnus.

Forces	Faiblesses
Etude facile à mettre en œuvre	Extrapolation effet biologique – effet sanitaire
Etude courte	Extrapolation de l'animal à l'homme
Relation de cause à effet si méthodologie correcte	Erreurs expérimentales