

Quand l'homme expérimente sur l'homme

Experimentation on human beings

D. Bron^{1,2} et J. Klastersky¹

¹Service de Médecine, ²Clinique d'Hématologie, Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

RESUME

Si nous ne pouvons que nous réjouir des progrès de la législation en faveur des droits du patient et d'une recherche expérimentale plus juste et respectueuse de ceux-ci, il n'en reste pas moins que la relation compassionnelle du médecin avec le patient reste essentielle, bien qu'étant une entité mal définissable en termes légaux. Sa qualité passe probablement par une prise de conscience accrue de la part du médecin, cette dernière ne pouvant être que le résultat d'une formation spécialisée et continue.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 532-5

ABSTRACT

We have witnessed recently major progress in the legislation in favor of the rights of the patients and in support of a clinical investigation that would be more respectful of these rights. Nonetheless, the compassionate attitude between the physician and the patient remains the corner stone of the patient-physician relationship. Its quality requires a better awareness of the importance of such a relationship by the physicians and necessitates a specialised and continuous education.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 532-5

Key words : ethics, clinical research, experimentation

La médecine moderne a essentiellement une base expérimentale. Celle-ci fut introduite au 19^{ème} siècle par Magendie et Claude Bernard, comme un complément à l'observation clinique et au constat anatomopathologique. A partir de ce moment, la médecine des théories ou des écoles a fini d'exister ; une nouvelle science est née qui requiert la confirmation expérimentale de toute hypothèse ou observation.

Tout ceci ne s'est pas réalisé en quelques années ; et même aujourd'hui, les médecines alternatives utilisent des diagnostics et appliquent des traitements dont aucune confirmation objective n'a été obtenue. Il s'agit d'une exploitation injustifiable de la crédulité humaine, plus ou moins tolérée par les pouvoirs publics, au nom d'une conception frelatée de la liberté de choix de chacun.

La médecine ne peut progresser sans l'expérimentation, qui confirme ou infirme l'hypothèse et/ou l'observation empirique. L'expérimentation est donc nécessaire. Cette expérimentation peut être faite, dans une large mesure, dans des modèles de laboratoire de type " non vivant " et sur l'animal. Mais, tôt ou tard, il faudra recourir à une étape d'expérimentation humaine, sur l'homme sain et sur l'homme malade.

Un exemple de cette situation est le développement des médicaments anticancéreux. Le cancer humain est une maladie spécifique à l'homme ; aucun modèle *in vitro* ou animal ne peut s'y substituer complètement. A un moment donné, il faudra expérimenter sur l'homme ; or, comme les agents anticancéreux sont pourvus d'effets délétères à court et moyen terme, le recours aux volontaires sains est exclu, et la nécessité d'expérimenter sur le malade est incontournable.

En ce qui concerne le développement de nouveaux agents anticancéreux, l'expérimentation humaine passe généralement par 4 phases :

- Phase I : études pharmacologiques de tolérance et d'innocuité, sur volontaires sains ou malades, avec des doses progressives du médicament étudié. On définit la dose.
- Phase II : étude de l'efficacité selon un protocole rigoureux sur un petit nombre de patients homogènes, avec étude des effets indésirables associés. On définit le schéma efficace.
- Phase III : étude de l'efficacité et de la tolérance sur une large cohorte de malades et par comparaison (souvent aveugle) avec un traitement plus classique. Les grands nombres sont indispensables ici pour faire disparaître " les singularités " des individus et

rendre les informations statistiquement significatives. Le bénéfice en termes de survie est une question importante à ce stade.

- Phase IV : études réalisées avec des médicaments déjà commercialisés pour en préciser la posologie, la tolérance et d'éventuelles associations thérapeutiques.

On peut se demander si cette expérimentation, sur un sujet malade, et donc physiquement et psychologiquement amoindri, est morale ou non. Le patient est ici utilisé - le plus souvent - comme un moyen et non comme une fin. En effet, dans la plupart des cas du développement de nouveaux agents anticancéreux, le bénéfice de l'expérimentation pour le patient est modeste au mieux, et le risque de réactions indésirables est réel. Ce que l'on attend en fait de l'expérience est une information qui bénéficiera aux futurs patients, positivement ou négativement. Dès lors, comment concilier la nécessité de l'expérimentation sur l'homme et le principe hippocratique " *primum non nocere* " ?

Ce principe a été bafoué d'innombrables fois, amenant le patient, sujet de l'expérience, à encourir des risques, soit par ignorance, soit par cynisme ou incompetence de la part de l'investigateur.

Lorsque Pasteur injecte à un patient mordu par un chien enragé de la moelle épinière de lapin infecté, il sauve le patient mais il ignore que le procédé comporte un risque de réaction immunologique létale pour le système nerveux central, dont seront victimes par après certains patients, traités de la même manière. Toutefois, ce type de vaccination a continué à être utilisé pendant des décennies, malgré les risques, et souvent avec succès. Le principe " *primum non nocere* " se mue ici en une acceptation d'un risque raisonnable en regard d'un bénéfice potentiel. C'est ce rapport bénéfice / risque qu'il convient d'affiner au maximum pour garantir au mieux le bénéfice et minimiser au maximum le risque.

A l'autre bout du spectre se situe l'expérimentation cruelle et cynique, qui ignore le risque personnel pour le seul bénéfice présumé du patient futur. L'exemple le plus connu est celui de l'expérimentation menée, au nom d'une idéologie raciste, par les médecins nazis sur des sujets privés de liberté, une fin en soi transcendant tout autre considération. Le procès de Nuremberg jugera les criminels de guerre et édictera un code sur l'expérimentation humaine. L'aspect fondamental de ce code sera le libre choix de la personne en expérimentation.

Ce n'est pas pour autant que les problèmes seront résolus ; la recherche médicale - l'expérimentation - est tellement inhérente au comportement de certains scientifiques qu'elle transcende chez eux les règles éthiques élémentaires.

En 1963, un chercheur réputé, le Dr Souham, du nom moins réputé " *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* ", et ses collaborateurs, injectent à 22 sujets sains des cellules cancéreuses, sans les avertir de la

nature et/ou du but de l'expérimentation. De jeunes collègues refuseront d'être l'instrument de ce type de recherche et, *in fine*, l'affaire sera jugée, à grand bruit, aux Etats-Unis. Dans ce jugement, il sera réitéré que chaque individu humain a l'inaliénable droit de décider ce qu'il sera fait avec son propre corps, en dépit des arguments des inculpés qui diront avoir agi, sans risque réel pour le patient, pour le seul bien de la science. Le jugement final stipule que " *zeal for research must not be carried out to the point where it violates the basic rights and immunities of a human person* ". Curieusement, Souham ne sera guère handicapé dans sa brillante carrière académique par cet événement, et le résultat de l'expérimentation contestée et contestable sera publié dans les " *Annals of the New York Academy of Sciences* ", en 1964, sans aucune mention de l'absence de consentement des patients ayant " participé " à l'expérimentation.

La **déclaration d'Helsinki**, en 1964, crée enfin une base éthique à toute expérimentation biomédicale sur l'homme. Les principes fondamentaux de cette déclaration portent sur deux aspects essentiels. D'abord, la protection de la vie, de la santé, de la dignité, de l'intégrité physique et psychologique ainsi que de l'intimité de l'individu ; celui-ci devra désormais être clairement informé des conditions et des risques de l'expérience et devra donner son consentement. Ensuite, il faut que l'expérience soit scientifiquement valable et menée par un investigateur compétent et responsable. De plus, il faut qu'il existe la garantie d'une compensation pour d'éventuels dommages subis par le patient qui accepte de se soumettre à l'expérimentation.

A ce stade, apparaît la formalisation du **principe risque-bénéfice** (risque pour le patient, bénéfice pour la société) de l'expérimentation sur l'homme, pondérée par l'accord du patient, préalablement informé de manière objective et complète. C'est l'" *informed consent* ", qui est parfait sur le plan des principes mais limité par de très nombreux facteurs pratiques parmi lesquels notamment la compréhension du patient, l'enthousiasme de l'investigateur, le secret espoir de bénéfice pour le patient lui-même et l'état de dépendance psychologique et physique de celui-ci par rapport au monde médical qui l'entoure.

Quelles informations le patient doit-il recevoir ? Les règles élémentaires de l'éthique exigent du médecin - et *a fortiori* dans le cadre d'une expérimentation clinique - de lui apporter les informations qu'il juge nécessaires et de répondre avec objectivité à toutes ses questions. Le médecin doit ensuite s'assurer de son consentement.

L'information du patient doit être réalisée idéalement en présence d'un témoin (autre membre de la famille ou un membre de l'équipe médicale). Un résumé écrit est remis au patient, ni trop long, ni trop court, mais surtout rédigé en termes de " profane ".

Que contiendra cette information ? : les objectifs de l'étude en cours, les effets secondaires du ou des médicament(s) (ou techniques), la durée du traitement,

les examens complémentaires qu'implique ce traitement, les alternatives thérapeutiques, la possibilité de se retirer de l'étude s'il le désire, l'existence d'une assurance en cas de dommage, la nécessité de la contraception (si applicable), le respect de la confidentialité dans la transmission des données.

S'il s'agit d'une étude randomisée, on expliquera au patient que la décision – ou le choix du traitement – ne peut être prise ni par le médecin ni par le patient. C'est le tirage au sort qui en décide. L'expérimentateur doit avoir la conviction que le traitement étudié est au moins aussi efficace que le traitement classique.

Les études *placebo* (modalité thérapeutique sans effet mais non distinguable du traitement réel) sont particulièrement difficiles à expliquer au patient ; elles sont justifiées s'il n'y a pas de traitement jugé suffisamment efficace pour être comparé à la modalité expérimentale, dans la situation présente.

Le patient doit être bien conscient et capable de comprendre toutes ces explications.

En théorie, on vivrait dans le meilleur des mondes si expérimentateur et patient étaient dans des positions égalitaires. Mais comment peut-on imaginer que le médecin, qui sait et qui propose un traitement, est en situation d'égalité avec son patient qui est désarmé ?

On voudrait pouvoir assurer le respect de la dignité et des droits d'un malade grâce à une information suivie du consentement, mais cette information en vue d'obtenir le consentement est donnée par un " homme " à un autre " homme " avec toutes les nuances que cela implique.

Les normes que l'on impose à l'expérimentateur sont censées assurer la liberté et le libre choix du patient, mais elles " protègent " également le médecin en charge de l'expérience. En effet, le patient est averti du risque et une assurance a été contractée pour pallier d'éventuels dommages. Ceci risque de déresponsabiliser le médecin alors qu'il faut que celui-ci se sente pleinement responsable du devenir de la personne qu'il appelle au secours de la science, dans le contexte d'une expérimentation.

On ne peut donc accorder une complète confiance à la conscience individuelle du médecin. C'est la raison pour laquelle la nécessité d'un organisme pour arbitrer la relation patient-expérimentateur, et garantir les droits du patient, a été ressentie dès le début des années 80 et s'est traduite dans la création des **comités d'éthique**, d'abord sur une base volontaire (en 1978, à l'Institut Bordet, une première en Belgique), ensuite sur une base légale. En 1994, un arrêté royal règle la composition et le fonctionnement des comités d'éthique hospitaliers, qui sont rendus obligatoires. En Belgique, les comités d'éthique sont composés de 12 membres (6 médecins et 6 non-médecins : juriste, paramédicaux, éthicien, " profane ") ; ils analysent collégialement les protocoles d'expérimentation clinique relative à l'homme. En particulier, ils étudient la pertinence et la valeur scientifique de la question posée,

partant du principe que ce qui n'est pas scientifiquement valable n'est pas éthique. Ensuite, ils analysent le document d'information destiné au patient, expliquant le traitement et ses effets secondaires, et le document de consentement qui sera soumis au patient, assurant, en principe, le libre choix du patient auquel on propose la participation à une expérimentation biomédicale.

Le rôle fondamental des comités d'éthique a été confirmé par **une loi belge récente sur l'expérimentation humaine** (18 mai 2004) qui transpose une directive européenne portant sur les essais interventionnels de médicaments. Cette loi vise tout essai, étude ou investigation, menés chez la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. Ne tombent pas sous le champ d'application de cette loi les expérimentations impliquant l'embryon *in vitro*, avec du matériel humain, isolé ou en banque, les études sur dossier et banque de données, électroniques ou non, ou les cadavres. Elle définit clairement les acteurs de l'expérimentation et notamment le promoteur, qui crée, gère et finance l'expérimentation et l'investigateur, responsable de la conduite de celle-ci, dans un site déterminé.

Cette loi renforce le rôle des comités d'éthique, notamment en instituant une procédure d'avis et en instaurant un suivi des protocoles d'expérimentation. Le promoteur introduit le projet d'expérimentation auprès de la direction générale des médicaments et choisit le comité d'éthique *ad hoc* pour l'évaluer. Celui-ci devra donner un avis, l'expérimentateur ayant été entendu ; cet avis doit tenir compte d'un certain nombre de questions posées par le législateur concernant la pertinence de l'expérimentation, le rapport bénéfice-risque, la compétence des expérimentateurs et leurs facilités sur site, l'information à fournir au patient, les conditions éventuelles d'indemnisation en cas de dommages ou de décès du patient et les conditions éventuelles de rétribution des investigateurs et des participants.

Par ailleurs, le comité d'éthique doit suivre les protocoles d'expérimentation sur lesquels il a donné un avis favorable, essentiellement au travers des informations concernant la sécurité de l'expérimentation, puisque tous les effets indésirables doivent lui être signalés immédiatement après leur survenue, par le promoteur qui informe, en même temps, l'autorité publique. Le suivi est réalisé également par les avis sur d'éventuels amendements à l'expérimentation qui doivent lui être soumis par le promoteur.

Si le comité d'éthique a des raisons objectives pour considérer que les conditions de la délivrance d'un avis favorable pour la conduite d'une expérimentation ne sont plus réunies, notamment parce que des doutes sont apparus quant à la sécurité ou le bien-fondé scientifique de l'expérimentation, il en informe le promoteur et l'investigateur qui doivent répondre aux critiques, endéans une semaine. Si, à ce moment, le comité d'éthique considère toujours que les conditions de la délivrance d'un avis favorable ne sont plus réunies, il avertit le Ministre qui peut suspendre ou interdire

l'expérimentation en cours.

La nouvelle loi change considérablement le rôle et les fonctions des acteurs responsables de la conduite d'une expérimentation sur l'homme, en précisant les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur.

Même si aucune faute n'a été commise, le **promoteur** assume la responsabilité du dommage causé au participant et/ou à ses ayants droits, qu'il soit lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation ; il doit donc prendre les assurances nécessaires pour être couvert. De plus, le promoteur est responsable des contacts administratifs avec les services compétents du Ministère de la Santé Publique, de la transmission immédiate des effets secondaires graves aux autorités publiques et au comité d'éthique, de la soumission d'éventuels amendements au protocole expérimental et de la rétribution du comité d'éthique.

L'**expérimentateur**, quant à lui, doit appliquer toutes les normes de qualité et de bonne pratique (qui sont codifiées sur le plan belge et européen ; il s'agit des "*good clinical practice*", entérinées dans l'arrêté royal sur la protection de la vie privée de 1992) tant sur le plan clinique qu'éthique. C'est l'expérimentateur qui sert de chaînon entre le comité d'éthique et le participant à l'expérimentation. L'expérimentateur doit signaler immédiatement au promoteur et au comité d'éthique, tout effet secondaire inattendu ; c'est au promoteur d'avertir les autorités compétentes.

Ces réglementations fort strictes et exigeantes, peuvent bénéficier de certaines dérogations en cas d'**expérimentation académique**.

Une expérimentation académique doit être menée par un promoteur qui est une université, un hôpital, le Fonds National de la Recherche Scientifique ou un fonds de recherche dépendant de ce type d'organisme. De plus, le détenteur du brevet du produit sur lequel porte l'expérimentation ne peut être directement ou indirectement le promoteur de l'expérimentation. Il faut également que le promoteur exerce les droits de propriété

intellectuelle sur la conception de l'expérimentation, sa réalisation et les données scientifiques qui en résultent. Le concept de l'expérimentation académique peut être également admis si on peut démontrer qu'il s'agit d'une expérimentation avec un médicament enregistré et que ce médicament aurait été prescrit de toutes façons par le médecin traitant.

On ne peut que se réjouir des progrès de la législation en faveur des droits du patient et d'une recherche expérimentale plus juste et respectueuse de ceux-ci. Il n'en reste pas moins que la **relation compassionnelle** du médecin avec le patient reste essentielle, bien qu'étant une entité mal définissable en termes légaux. Sa qualité passe par une prise de conscience accrue de la part du médecin qui ne peut être que le résultat d'une formation continue spécialisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Katz J : Experimentation with human beings : the authority of the investigator, subject, professions, and state in the human experimentation process.
New York, Russel Sage Foundation, 1972 : 9-25
2. Drazen JM, Koski G : To protect those who serve.
N Engl J Med 2000 ; 343 : 1643-5
3. Lerner BH : Sins of mission – Cancer research without informed consent. N Engl J Med 2004 ; 351 : 628-30

Correspondance et tirés à part :

J. KLASTERSKY
Institut Jules Bordet
Service de Médecine
Rue Héger-Bordet 1
1000 Bruxelles

Travail reçu le 16 septembre 2004 ; accepté dans sa version définitive le 23 novembre 2004.