

DES SOURIS ET DES HOMMES

A la recherche du cobaye idéal

Y a-t-il un cobaye idéal pour la recherche ? Aucune réponse ne s'impose. Devrait-on en revanche s'imposer un strict encadrement éthique et, finalement, l'interrogation sur la nature même de la recherche.

Par
**JACQUES
TESTART ***

PRESQUE toutes les spécialités de la recherche en biologie ont recours à l'expérimentation sur l'homme ou l'animal vivants, ou sur des prélèvements réalisés chez ces mêmes sujets. Le plus souvent, l'expérimentation humaine est conduite en milieu clinique par des médecins praticiens — qui ne disposent pas naturellement du « matériel » animal, — tandis que l'expérimentation animale est réalisée dans des centres de recherche, par des chercheurs scientifiques qui n'ont pas accès aux sujets humains. Cette situation explique que le choix du sujet expérimental (animal ou humain) peut différer en fonction de la structure de recherche plutôt que de la question à résoudre elle-même. Aussi se trouve-t-elle posée la nécessité d'une collaboration étroite entre chercheurs et médecins cliniciens afin d'améliorer leur information respectueuse et de déterminer ensemble, et avec l'aide des comités d'éthique, les modalités de la recherche biomédicale.

Il est évident, sinon bien connu, que des considérations variées font préférer le modèle humain au modèle animal chaque fois que l'expérimentation humaine est possible. Mon champ d'intervention étant la reproduction, c'est davantage en ce domaine que je prendrai mes exemples. Je crois cependant que l'argumentation peut s'appliquer à de nombreuses orientations de la recherche en biologie.

Soit une recherche qui consisterait à évaluer les effets suspects d'une substance A, connue pour stimuler l'activité ovarienne, sur d'autres fonctions

liées à la reproduction telles les fonctions hypophysaire et utérine. On cherchera, en particulier, à montrer si les effets de cette substance hors de l'ovaire sont seulement la conséquence de son action ovarienne ou s'ils sont induits directement. Il s'agira donc d'apprécier ces effets soit chez des sujets normaux, soit chez des sujets dépourvus de leur fonction ovarienne, en administrant des doses variées (O, X et 5X) de la substance A, soit six groupes expérimentaux comportant, par exemple, trois individus chacun. Les résultats seront analysés en fonction du degré d'activation des ovaires, s'ils sont présents (nombre de follicules développés, sécrétion dans le sang d'hormones d'origine folliculaire), et des caractéristiques fonctionnelles de l'hypophyse (sécrétion d'hormones gonadotropes), comme de l'utérus (préparation à l'implantation de l'œuf). Les diverses analyses réalisées selon l'espèce considérée ainsi que le coût de cette recherche et son mode de financement sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Il apparaît que, si l'expérience est menée sur des souris, son coût est 2,5 fois moins élevé que si elle est menée sur des femmes (25 528 F au lieu de 64 795 F), mais que le recours au modèle macaque est deux fois plus onéreux (127 570 F) que le recours au modèle humain. Surtout, le financement de la recherche est « épongé » dans la masse des actes de soins réalisés en clinique humaine, tandis qu'il incombe entièrement au budget spécifique de recherche quand il s'agit d'animaux. C'est dire que, en ne considérant que les contraintes économiques liées à la dotation de recherche, l'espèce humaine est un modèle infiniment moins cher que la souris. En dépassant ces considérations économiques, on peut esquisser un répertoire des avantages que le chercheur peut trouver à expérimenter sur l'humain plutôt que sur l'animal.

Dir. générale de médecine de la femme à la Sorbonne



Citradon

LEÇON D'ANATOMIE, PAR PIETER MIERVELD (1596-1627)
(Hôpital municipal de Delft, Pays-Bas)

des conditions particulières. En toute logique, le niveau du risque ne devrait être affirmé qu'en relation non seulement avec les modifications fonctionnelles de l'organe cible, mais aussi avec celles de l'organisme conçu comme un tout, ce qui est à l'évidence impossible. Ainsi ce que l'on appelle « risque calculé » est-il, au contraire d'un calcul, un pari toujours renouvelé où le sujet occupe la plus large place. Il apparaît aussi que les traumas estimés ou analysés de l'expérimentation humaine ne se réfèrent qu'au soma, négligeant la gêne, les troubles comportementaux ou les effets psychologiques éventuels.

Au bout du compte, l'expérimentation humaine est cautionnée — sinon justifiée — par le « consentement libre et éclairé » obtenu des patients. La loi du 20 décembre 1988 sur « la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales » innove à ce propos puisqu'elle autorise l'expérimentation sur des personnes dans l'incapacité de donner leur consentement et qu'elle admet, d'autre part, le principe de recherches sans bénéfice individuel direct pour le sujet. L'expérimentation hors du libre consentement a été reculée le 19 février 1990 par le comité des ministres du Conseil de l'Europe et, malgré son caractère terrifiant, cette proposition ne nous retiendra pas ici, pour avoir été analysée ailleurs (1). Nous ne nous attarderons pas non plus sur la légalisation des recherches quand elles sont sans intérêt direct pour le sujet, pratique fort discutable mais déjà largement répandue avant la loi de décembre 1988.

Ce qui fait surtout courir, et parfois avancer, la recherche sur sujets humains, c'est la facilité d'obtenir l'acquiescement de ces derniers aux propositions médicales. Car, pourvu qu'ils soient demandeurs d'une assistance thérapeutique, les patients sont le plus souvent disposés à consentir à une expérimentation ne comportant pas de risque apparent (ou « *aucun risque sérieux prévisible* » selon la loi déjà citée). Dans l'exemple que nous avons pris pour l'évaluation des coûts de recherche, c'est le cas des patientes infertiles, qui se voient proposer de participer à une expérimentation par les mêmes médecins qu'elles sollicitent pour résoudre leur problème. Nul doute que la médecine ne les aurait pas

d'un comité d'éthique, l'expérimentation humaine peut être réalisée par tout médecin, sans que soit nécessaire une autorisation spéciale. Il en va autrement de l'expérimentation animale, laquelle nécessite la démonstration de compétences particulières et d'un casier judiciaire vierge (décret 87-848 du 19 octobre 1987). Ainsi, un chirurgien hospitalier ne peut intervenir sur un animal s'il est seulement habilité à opérer des humains...

10. — La manipulation de certains animaux, tels les singes importés, présente des risques de contamination des membres de l'équipe de recherche par des germes mal connus, difficilement détectables et pouvant être à l'origine d'affections graves, sans traitement disponible (exemple l'herpès B). Au contraire, les sujets humains volontaires sont réputés indemnes d'affections contagieuses à l'issue du bilan préalable.

A partir de ces différents avantages de l'expérimentation humaine compa-

male exige la mise au point et la réalisation de ces mêmes tests avec souvent de grandes difficultés (par exemple il n'existe aucun laboratoire européen capable de réaliser avec fiabilité le dosage des hormones gonadotropes chez le singe).

6. — Le financement des actes biologiques et médicaux réalisés dans le cadre de l'expérimentation humaine, à l'exception rare de technologies d'innovation, n'incombe pas au budget de l'équipe de recherche mais est assuré par la Sécurité sociale. Cela est d'autant plus important dans le domaine de la stérilité, où la prise en charge thérapeutique est intégrale (100%). Le déguisement des actes liés à la recherche en actes thérapeutiques ou de bilan est usuel, même s'il est rarement justifié. Au contraire, l'expérimentation animale est entièrement à la charge de l'institution de recherche, et sa part non salariale est prélevée sur le budget annuel, souvent fort limité, attribué à l'équipe. Ainsi, toute

1. — L'être humain est doué de raison et de parole. Ainsi la femme peut-elle communiquer aux expérimentateurs des informations utiles. De plus, l'adhésion des patientes à un protocole défini fait qu'elles participent de façon autonome à ses différentes phases, en se rendant aux convocations pour consultation, échographie, prélèvement sanguin, etc.

2. — Il existe, dans l'espèce humaine, des « modèles » physiologiques, naturels ou acquis à l'occasion d'un traitement préalable, et qui peuvent s'avérer d'intérêt dans un protocole d'étude. Ainsi des sujets privés d'un organe (après ovariectomie, hystérectomie, gastrectomie, etc.), ou dotés d'une fonction anormale (acromégalie, diabète, auto-immunité spécifique, etc.). Dans notre exemple d'expérimentation, c'est seulement dans l'espèce humaine qu'on peut recruter des sujets privés de fonctions ovariennes.

3. — Certaines particularités
* Directeur de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris ; auteur de *L'œuf transparent* (essai), Flammarion, Paris, 1986, et de *Simon l'embaumeur* (roman), Gallimard, Paris, 1988.

humaines autorisées des actes qui restent impossibles chez la plupart des animaux. Ainsi, la dimension des follicules ovariens chez la femme permet leur visualisation par échographie (follicules trop petits chez le macaque ou la souris). Ainsi, l'utérus est facilement atteint par le canal cervical chez la femme (pas chez le macaque ou la souris). Notons aussi que la fécondation *in vitro*, source d'informations biologiques, n'est aisément réalisée que chez les rongeurs et l'espèce humaine.

4. — L'hôpital, cadre privilégié de l'expérimentation humaine, dispose de l'infrastructure idéale pour le logement, l'entretien, les soins spécialisés, les examens divers, les actes chirurgicaux. Locaux, technologies et personnels compétents sont disponibles dans le cadre de l'activité quotidienne. Au contraire le chercheur doit, parfois avec une aide technique réduite, se faire tout à tour animalier, brancardier, anesthésiste, chirurgien, infirmier, histologiste, etc.

5. — La plupart des examens biologiques, indispensables à l'analyse de l'expérience, sont disponibles en routine dans les laboratoires hospitaliers ou les laboratoires d'analyses médicales. En revanche, la recherche ani-

che donnée prive l'équipe de moyens pour une autre recherche, tandis que dans l'expérimentation clinique le cré-dit disponible est non limité.

7. — Pourvu que le résultat de l'expérimentation ne soit pas défavorable à l'image du produit testé, il est d'usage qu'une indemnisation, voire une récompense, soit attribuée à l'équipe médicale par le laboratoire pharmaceutique concerné. Cette allocation n'est pas défavorable à la fécondation pour prendre diverses formes, la plus modeste étant la prise en charge de la participation à des congrès où l'expérience sera relatée. Il peut aussi arriver que la gratification proposée (ou espérée) soit le moteur même de l'expérimentation. L'industrie pharmaceutique, si elle accorde parfois une aide à la recherche sur primates non humains, est plus réticente quand on utilise un modèle moins prestigieux, telle la souris.

8. — L'expérimentation humaine, quand elle est possible, est celle qui produit les résultats les plus pertinents en vue d'une application à l'espèce humaine. Elle est ainsi l'occasion de résultats aisément publiables dans les revues médicales et d'interventions dans les congrès professionnels.

9. — Dans les conditions usuelles de l'accord des sujets, et éventuellement

abandonnées en cas de refus, mais on peut se demander si les circonstances mêmes de leur présence à l'hôpital permettent de considérer que leur consentement est « libre ». Certains s'émoussent de la « générosité » des femmes qui acceptent, à l'occasion d'une tentative de fécondation *in vitro*, de donner à la recherche, ou à d'autres patientes, des ovocytes considérés comme « surnuméraires ». Pourtant, ces femmes réduisent par là leurs propres chances de grossesse, et l'exemple montre bien que le consentement peut dépendre d'une sujétion au pouvoir médical.

L ne saurait être question de supprimer l'expérimentation humaine, préalable nécessaire à l'usage des thérapeutiques nouvelles et, parfois, source de connaissance. Cependant, il importe que toute recherche sur sujets humains reçoive l'accord d'un comité d'éthique habilité, et que cet accord sur le protocole proposé soit lié à un contrôle réel des conditions de recueil du consentement. Il importe aussi que soit explicitée la condition qui prévoit

Saisir les comités d'éthique

que l'expérimentation ne peut « être réalisée autrement » (loi du 20 décembre 1988), c'est-à-dire sur un modèle animal. Dans l'exemple que nous avons développé, l'expérience peut être menée sur des femmes, des singes, des souris ou d'autres animaux. Cependant, on trouverait aisément des arguments pour démontrer que sa portée est infiniment supérieure si les résultats sont obtenus dans l'espèce humaine, qui reste l'ultime modèle médicalement pertinent. Aussi devrait-on concevoir que la plupart des expérimentations humaines soient subséquentes à des pré-expériences sur l'animal, lesquelles seraient menées selon un protocole aussi proche que possible de celui qu'on prévoit dans l'espèce humaine.

L'exigence de « s'assurer au préalable sur l'animal qu'on possède la maîtrise de ce qu'on envisage de faire sur l'être humain » et le risque de justifier l'intervention sur l'humain « parce que cela se fait sur l'animal » ont conduit le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) à proposer « des évaluations périodiques des modèles construits et des recherches en cours sur les animaux, nous permettant ainsi d'apprécier d'avance leurs retombées possibles sur la biomédecine et les problèmes éthiques qu'elles soulèvent, afin de prévenir à temps des choix inopportuns et leur escalade de conséquences inadmissibles ». Cette proposition du CCNE (décembre 1987) attire l'attention non seulement sur le choix du sujet d'expérience mais sur la nature même de la recherche, y compris quand elle est menée chez l'animal. Voilà une bien belle déclaration qui devrait trouver sa traduction dans les faits. Nous avons voulu évoquer ici la nature multiple des tentations qui font qu'il en va souvent autrement...

(1) Voir l'article collectif, « Pour des états généraux de la biomédecine », *Libération*, 3 février 1989.

COUT ESTIMÉ (EN FRANCS) ET MODE DE FINANCEMENT D'UNE RECHERCHE SELON LE MODÈLE EXPÉRIMENTAL CHOISI

	Femme (F) Coût Mode	Macaque (M) Coût Mode	Souris (S) Coût Mode
Recrutement des sujets (1)	0	20 970	688
Entretien des sujets (2)	0	27 000	360
Acquisition du traitement (3)	0	0	180
Évaluation des effets du traitement			
a) Fonction gonadotrope dosages hormonaux (4)	17 780	17 780	6 480
b) Réponse ovarienne dosages hormonaux (5)	34 560	34 560	12 960
échographies (6)	6 435	0	0
contrôle histologique (7)	0	21 600	1 800
c) Réponse utérine biopsie (8)	3 960	3 600	0
contrôle histologique (9)	3 060	2 700	360
	64 795	127 570	25 528

(SS : Sécurité sociale ; R : institution de recherche)

(1) F : recrutement de sujets consentants parmi les femmes infertiles candidates à la fécondation *in vitro* (avec ovaires fonctionnels), ou au don d'ovocytes (sujets privés d'ovaires fonctionnels) et acceptant de participer à l'expérimentation préalable aux actes thérapeutiques sollicités.

M : achat de 9 macaques cynomolgus (4 660 F chaque, en 1990) qui seront mis en expérience deux fois (avant puis après castration) et perdront la moitié de leur valeur à l'issue de l'expérimentation.

S : achat de 9 souris normales (8,65 F chaque) et de 9 souris castrées (68,80 F chaque).

(2) F : hospitalisation non nécessaire.

M : frais fixes (maintenance, alimentation) estimés à 500 F/mois/animal. Minimum de 6 mois d'entretien pour les 9 femelles (dont 3 mois pour observation de la cyclicité après réception).

S : 18 femelles en animalerie pendant deux semaines.

(3) F : traitement gracieusement offert par la firme pharmaceutique productrice. M : on s'est placé dans la même hypothèse que ci-dessus, bien que cette contribution ne soit pas systématique.

S : le plus souvent achat du traitement (ici évaluation forfaitaire : 5 F la dose x). (4) Les prélèvements sanguins sont réalisés régulièrement entre le début du cycle (administration du traitement) et la période de l'ovulation.

F : prélèvements tous les 2 jours (8 par sujet avec ovaires fonctionnels) et dosage de deux hormones d'origine ovarienne (œstradiol et progestérone) dans chaque échantillon sanguin, soit 144 dosages avec cotation B70.

M : comme précédemment. Le coût des dosages a été estimé identique à celui pratiqué en biologie médicale, bien que leur réalisation incombe au laboratoire de recherche.

S : 3 prélèvements par femelle avec ovaires fonctionnels, et estimation comme pour M.

(5) Même nombre et coût (B70) des dosages pour les hormones gonadotropes et les hormones ovariennes (cf. 4). Cependant, ces dosages sont réalisés aussi chez les animaux castrés et les femmes dépourvues d'ovaires fonctionnels.

(6) Réalisable seulement chez la femme. Forfait échographie ovarienne = K65 par sujet avec ovaires fonctionnels.

(7) Réalisé seulement chez les animaux afin de connaître le nombre de follicules ovariens développés. M : Coût de la castration : 400 F pour chacune des 9 femelles ; coût de l'analyse histologique : 1 000 F pour chacun des 18 ovaires.

S : analyse histologique évaluée à 100 F pour chacun des 18 ovaires des 9 femelles sacrifiées.

(8) F : acte de biopsie utérine : K20. M : 9 biopsies réalisées au cours de la castration (aucun coût), puis 9 autres biopsies à l'occasion d'une intervention spécifique par laparotomie (quasi-impossibilité d'atteindre l'utérus par le canal cervical chez le macaque), soit 400 F par biopsie.

S : recueil de l'utérus à l'occasion du sacrifice (aucun coût).

(9) On a seulement retenu ici l'analyse histologique des prélèvements utérins, d'autres analyses utiles (récepteurs hormonaux) n'étant encore pratiques que dans un cadre de recherche, d'où un coût difficile à évaluer et comparable pour l'une ou l'autre des espèces considérées.

F : cotation B 100 pour chacun des 18 prélèvements. M : assimilation à l'acte de biologie médicale (B 100). S : comme M.