## L'expérimentation humaine au temps de Charles Nicolle \*

par Maurice HUET \*\*

Deux remarques préliminaires s'imposent avant d'entrer dans le sujet lui-même. La première est que nous n'avons pas le droit de condamner ceux qui ont autrefois soumis des hommes à des essais qui nous paraissent aujourd'hui révoltants, tout au moins inacceptables. Nous devons au contraire nous féliciter des progrès de l'éthique médicale. Si la morale est devenue plus permissive dans certains domaines, en particulier les mœurs de société, nous rencontrons en revanche des exigences de plus en plus sévères en médecine : réglementation des expériences sur les animaux, organisation des essais cliniques pour les nouveaux médicaments, rapports entre médecins et patients, etc.

La deuxième remarque est que les travaux de Charles Nicolle ne sont pas les seuls exemples de l'expérimentation sur l'homme à cette époque. J'ai privilégié ce savant parce qu'il ne s'en est jamais caché ; au contraire il s'est longuement expliqué à ce sujet dans ses leçons au Collège de France regroupées sous le titre *L'Expérimentation en Médecine*.

Remontant plus de cent ans en arrière, les recherches sur la fièvre jaune fournissent un exemple terrifiant de l'inoculation volontaire de maladies à des êtres humains. En 1881, à Cuba, Carlos Finlay a procédé à des essais de transmission de cette affection. On peut lui trouver une toute petite excuse : il ne voulait pas tellement prouver le rôle des moustiques ; il cherchait plutôt à immuniser contre cette terrible maladie en faisant piquer les sujets par un ou deux insectes seulement. Ses premières expériences portèrent sur vingt soldats, puis il passa à vingt-quatre religieux, de l'ordre des Carmes Déchaussés. Ceux-ci étaient certainement volontaires ; mais que dire des soldats ? Quand on sait que la mortalité de la fièvre jaune est d'environ 30 %, on est affolé par la témérité ou l'inconscience de Carlos Finlay.

Toute la carrière médicale de Charles Nicolle a été marquée par l'expérimentation. Dès son arrivée à Tunis, confronté à des maladies inconnues en France, il a cherché à les reproduire sur des animaux pour mieux les étudier. Et tout à fait exceptionnellement il a eu recours à l'être humain. En fait, le premier essai d'utilisation de l'homme par Ch. Nicolle n'a pas eu lieu. C'était en 1909. Le savant était alors convaincu de la trans-

<sup>\*</sup> Comité de lecture du 26 février 2000 de la Société française d'Histoire de la Médecine.

<sup>\*\* 2</sup> bis rue de la Grenouillère, 34170 Castelnau le Lez.

mission du typhus exanthématique par le pou. Encore fallait-il le prouver. Aucun animal ne paraissait réceptif à la maladie. Seuls, de petits singes macaques montraient, après injection de sang de typhiques, des poussées de fièvre minimes et inconstantes. Ch. Nicolle rêvait d'un chimpanzé qui, plus proche de l'homme, serait peut-être plus réceptif. Mais cela dépassait le budget ordinaire de l'Institut Pasteur de Tunis et ni les Finances Tunisiennes, ni la maison-mère à Paris ne se laissaient convaincre.

C'est alors que, informé des difficultés de Ch. Nicolle, un haut fonctionnaire proposa à celui-ci un condamné à mort qui, évidemment, serait gracié s'il survivait aux essais. Très tenté, le savant renonça cependant, mais non pour des raisons d'éthique. Il craignait - et le risque était réel - que le prisonnier ait contracté le typhus antérieurement et qu'il soit ainsi immunisé. A ce stade des recherches un échec eut été grave. Et en cas de succès il aurait fallu révéler cette expérience humaine, vérité difficile à publier.

Parallèlement au typhus, Ch. Nicolle s'intéressait vivement aux fièvres récurrentes. Sergent et Foley avaient publié, dès 1908, les résultats positifs de l'incubation à des singes d'un broyat de poux nourris sur des malades. Mais le savant tunisien avait tout de suite vu le point faible de ces essais : ce n'était pas la voie naturelle de l'infection. Or tous les essais de transmission par la piqûre de poux infectés avaient échoué. Trop heureux de contrer son rival de toujours et persuadé de sa supériorité dans la manipulation des poux, Ch. Nicolle multiplia les essais sur des volontaires. Le danger était minime, la fièvre récurrente guérissant spontanément. Passons sur le nombre incroyable de piqûres subies par les volontaires dont plusieurs appartenaient au personnel de l'Institut Pasteur de Tunis ; tout cela sans succès. Mais ces échecs ont été à l'origine d'une des plus belles découvertes en médecine. Découverte sans aucun retentissement pratique mais qui montre bien le talent d'observateur et le génie intuitif de Ch. Nicolle : si les piqures ne sont pas infectantes, c'est parce que les spirochètes sont enfermés dans la cavité cœlomique du pou et n'en sortent que lorsque l'insecte est blessé au cours du grattage. Alors, l'homme s'inocule lui-même la maladie par les petites écorchures de la peau.

On peut citer, dans le cadre de ces expérimentations humaines, l'utilisation des spirochètes de la fièvre récurrente mondiale dans le traitement de la syphilis nerveuse par pyrétothérapie. Ch. Nicolle y avait pensé, mais les risques n'étaient pas nuls. Cette méthode a été reprise avec succès par Hélène Sparrow dès l'arrivée de la pénicilline car cet antibiotique permet d'arrêter net les accès de fièvre récurrente au moindre danger.

C'est à peu près à la même époque, en 1911, que Ch. Nicolle eut recours à l'inoculation à un enfant de ce qu'il appelait le *virus morbilleux*, c'est-à-dire l'agent de la rougeole. Les essais de transmission de cette maladie à de petits singes étaient aussi décevants que dans le cas du typhus : les animaux ne réagissaient à l'inoculation de sang de rougeoleux que par une légère fièvre. Etait-ce bien l'agent infectieux qui provoquait cette réaction ? Comme les passages de singe à singe ne donnaient rien, la seule façon de le savoir était d'injecter un peu de sang du singe fiévreux à un enfant n'ayant jamais eu la rougeole. Ce que fit Ch. Nicolle avec l'accord des parents. L'essai fut concluant, l'enfant répondit par une rougeole caractéristique dont il guérit normalement.

Cette expérience aurait été oubliée si, dix ans plus tard, un journaliste du *Matin* ne l'avait ressortie sans mobile bien défini. L'article fit du bruit et Nicolle se justifia dans une lettre au rédacteur en chef, expliquant pourquoi le recours à l'être humain était

indispensable. Cette lettre contient aussi une allusion à une expérience qu'il aurait faite en 1916 sur lui-même et sur quelques autres volontaires. Il s'agissait de savoir si le sérum de malades atteints de typhus était contagieux comme le sang total. Voici ce qu'on peut lire dans une note à l'Académie des Sciences: "Avec beaucoup de précautions, et en commençant par nous-mêmes, nous avons pu nous rendre compte que le sérum n'était plus virulent pour l'homme". L'emploi du sérum de convalescent dans la prévention du typhus était donc sans danger.

L'essai sur le sérum de typhiques était assez risqué. Que dire de celui sur la brucellose en 1923 ? Pour des raisons mal connues, Ch. Nicolle était persuadé que seule *Brucella melitensis* était pathogène pour l'homme. Il considérait *Brucella abortus* comme non dangereuse. Tenant à le prouver, il injecta à des volontaires des doses non négligeables (800 millions) de bactéries vivantes. Cela aurait pu tourner à la catastrophe. Il ne se passa rien et rétrospectivement on est conduit à penser que les souches dont il disposait étaient vraiment peu virulentes.

Citons aussi les travaux de G. Blanc et J. Caminopetros sur la fièvre boutonneuse. Georges Blanc, le disciple préféré de Ch. Nicolle, s'était probablement imprégné de la nécessité de l'expérimentation en médecine au contact du maître. Le point de départ de ces essais réalisés à l'Institut Pasteur hellénique était un broyat de tiques infectées inoculé sous la peau ou déposé sur la conjonctive d'un volontaire. Dès les premiers signes de l'infection boutonneuse, les auteurs ont réussi des passages d'homme à homme qui ont permis de mieux comprendre le déroulement de la maladie. Ces expériences était nettement plus dangereuses que celles sur la fièvre récurrente.

Le trachome a suscité de nombreux essais sur l'homme ; sans doute parce que cette maladie n'entraîne aucun risque vital et qu'il suffit, si l'on peut dire, d'utiliser des aveugles volontaires pour expérimenter en toute sécurité. Ce qu'ont fait à plusieurs reprises A. Cuénod et R. Nataf, les pionniers de l'ophtalmologie tunisienne. Dès 1910, Nicolle et Cuénod avaient inoculé des filtrats de follicules trachomateux à des singes et à des hommes, reproduisant assez bien les lésions sur la conjonctive.

Lorsqu'un peu plus tard il devint évident que l'agent du trachome appartenait à la même famille que les rickettsies du typhus, l'intérêt des chercheurs d'Afrique du Nord rebondit. En alternance avec des passages sur la conjonctive de singe, ils entreprirent des cultures dans l'intestin du pou, dans le testicule de lapin et plus tard dans l'œuf de poule embryonné. Et cela se terminait par l'inoculation à l'homme pour vérifier que ce "virus" peu visible était bien celui du trachome.

On trouve une bonne revue de ces essais dans Œil et Virus de Roger Nataf, Pierre Lépine et Georges Bonamour. Outre les noms déjà cités de Cuénod et Nataf figurent ceux de Renoux, Tang, Collier et Thygeson à Tunis ; de Blanc, Pagès et Martin au Maroc ; de Chams en Egypte : il ne semble pas que les chercheurs algériens se soient manifestés dans le domaine du trachome.

L'arrivée de Jean Laigret à Tunis en 1931 a de quoi surprendre : pourquoi ce médecin militaire colonial, en poste à Dakar, a-t-il été détaché à l'Institut Pasteur de Tunis pour des travaux sur la fièvre jaune, maladie inconnue en Tunisie ? AndrewW. Sellards, professeur à l'Université d'Harward, avait rapporté de Dakar une souche de virus de la fièvre jaune qui sera ensuite profondément modifiée par des passages répétés sur encéphales de souris. Cette souche avait perdu tout caractère pathogène viscérotrope et ne

montrait plus, sur le singe, qu'un tropisme neural très atténué. Souche idéale pour un vaccin. Il fut donc décidé d'entreprendre des essais sur l'homme. De passage à Paris, Sellards et Laigret parlèrent de leur projet à l'Institut Pasteur : Roux, le directeur, ou peut-être le sous-directeur Calmette, s'y opposa absolument. Par hasard, Ch. Nicolle se trouvait au même moment à Paris. Rencontre de couloir ? Visite de courtoisie ? Peu importe. À Laigret et Sellards dépités, Nicolle proposa immédiatement de conduire leurs essais sur l'homme à Tunis.

Laigret fut donc nommé Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Tunis en juin 1931 et, le 11 novembre, la première inoculation fut faite sur une démente. On peut se demander si ce jour férié n'a pas été choisi pour assurer un maximum de discrétion. La souche atténuée provoqua une faible réaction fébrile mais surtout l'apparition d'anticorps antiamarils. Cela incita les expérimentateurs à poursuivre les essais sur sept autres sujets. Les anticorps se montrèrent régulièrement mais trois sujets eurent une réaction jugée excessive. Laigret chercha alors à atténuer la virulence du vaccin par la glycérine ou la dessication. Plus tard, l'enrobage dans du jaune d'œuf donna de meilleurs résultats. Ces essais à Tunis ont servi de base, dès 1934, à des campagnes de vaccination très efficaces au Sénégal et en Afrique Noire sous administration française. Ce vaccin dit "de Dakar" a été largement employé jusqu'à la fin des années 1940. Il avait le grand avantage d'être appliqué par scarification, conjointement au vaccin contre la variole. Mais l'apparition au 8ème jour de signes nerveux (céphalées, courbatures) l'ont fait abandonner définitivement au profit du vaccin américain 17 D.

Fort de ce succès dans la fièvre jaune, Laigret imagina de préparer un vaccin contre le typhus exanthématique en partant du typhus murin, maladie bénigne mais donnant une excellente immunité croisée. Il essaya d'atténuer une souche de typhus murin par enrobage dans la bile ou le jaune d'œuf. Cela correspondait bien aux idées de Ch. Nicolle qui préférait les vaccins vivants atténués aux vaccins tués. Les premiers essais sur l'homme étaient assez prometteurs. Mais lors de campagnes pilotes de vaccination, de trop nombreux accidents - d'authentiques cas de typhus murin - firent renoncer à ce vaccin.

Voici donc un aperçu de l'expérimentation sur l'homme jusqu'à la mort de Charles Nicolle en 1936. Simple aperçu, car aucune enquête sur cette question ne saurait être exhaustive : de nombreux essais sur l'homme ont été passés sous silence, surtout ceux qui ont conduit à des désastres. Ch. Nicolle n'est pas plus innocent - entre guillemets - que d'autres. Reconnaissons-lui le mérite d'avoir clairement posé le problème dans *L'Expérimentation en Médecine*, même si ses propos apparaissent plus sévères que son comportement.

Ce qu'il dit sur l'utilisation des animaux en médecine expérimentale ressemble tout à fait au débat actuel : l'expérimentation animale est indispensable à la recherche en médecine ; mais on ne peut pas tout se permettre. "Aux expérimentateurs - dit Charles Nicolle - je demande d'être humains". Ce qualificatif passe-partout, toujours mis en avant à ce sujet, me paraît sans signification profonde. Je ne vois pas, personnellement, comment se comporter de façon humaine envers les animaux, sauf à les considérer et à les traiter comme nos semblables, ce qu'ils ne sont pas.

Les propos de Ch. Nicolle sur l'expérimentation humaine sont plus pertinents. Il commence par justifier les essais de médicaments nouveaux mais devine, en avance sur

son temps, le problème éthique soulevé par les sujets témoins non traités. Il se montre beaucoup plus prudent lorsqu'on utilise des agents infectieux, bactéries, virus ou leurs dérivés. Il qualifie d'heureuse imprudence les essais de Jenner sur la vaccine et de Pasteur sur la rage. À propos de ce dernier il précise même : "Je ne referais pas l'expérience de Pasteur sur la rage. Et pourtant l'imprudence du génie fut heureuse quand des essais infiniment réservés l'ont été moins".

Nicolle ne pouvait passer sous silence les essais sur les condamnés à mort puisque cela lui fut proposé. Il les refuse "tant qu'une loi n'aura pas inscrit dans le code l'équivalence de la peine de mort et de l'épreuve expérimentale". C'est en somme en laisser la responsabilité à une autorité supérieure. Il juge inacceptable l'utilisation d'aliénés incurables et encore davantage "l'emploi de races humaines, que bien des nôtres considèrent comme inférieures parce qu'eux mêmes ils appartiennent à une autre race". Il se montre aussi très lucide dans l'utilisation de volontaires, pensant que ceux-ci ne peuvent être informés exactement des risques encourus et craignant aussi de voir ce service reconnu par un dédommagement en argent ou en nature, ce qui le choque.

En définitive, Ch. Nicolle, partagé entre la nécessité de l'expérimentation sur l'homme et les dangers qui lui sont inhérents, mise sur le rôle éminent des médecins : "La société humaine délègue à certains de ses membres un mandat. Les médecins reçoivent mission de veiller à la santé des hommes. Ils exercent cette mission dans la plénitude de leur savoir et de leur conscience. La sagesse est de s'en remettre à eux". Ce point de vue de laisser les médecins seuls juges de leurs actes n'est plus accepté aujourd'hui.

Les médecins n'ont pas l'exclusivité des essais sur l'homme. Témoin, cette histoire incroyable que nous rapporte Ch. Nicolle toujours dans L'Expérimentation en Médecine: "Le gardien chef du pénitencier (du Djouggar) avait paru surpris lorsque nous lui avions expliqué que le typhus se transmettait par les poux et quand Conseil lui avait enseigné les mesures prophylactiques qu'il aurait à prendre. Il ne semblait pas disposé à les appliquer de bon cœur. C'était un surcroît d'occupation. Visiblement, il manquait de confiance. (...). En même temps que ce travail s'accomplissait, avant même que les premiers résultats furent acquis, j'avais remarqué, dans les propos du gardien chef, un changement radical. A tous, il professait le danger du pou. Pour un rien, il me l'aurait enseigné à moi-même.

A quelques années de là, nous eûmes la raison de cette conversion exemplaire. Cet homme avait pris sa retraite à La Goulette. Très malade, il appela Conseil et, comme il venait sans doute de la faire au prêtre, il se confessa à mon ami. Notre enseignement ne l'avait nullement persuadé. (...). Cependant, par discipline, aussi bien que pour nous confondre, il avait voulu se rendre compte. Deux ouvriers italiens venaient d'entrer au pénitencier comme maçons. (...). Il prit soin de leur donner un logement particulier à chacun et il les tint à distance l'un de l'autre dans leur travail. Se procurer des poux sur un indigène typhique était un jeu; il glissa secrètement une poignée de poux dans le linge de l'un des ouvriers, tandis qu'il épargnait son camarade. La victime désignée prit le typhus; le témoin (car cet expérimentateur improvisé avait eu l'idée d'un témoin) demeura indemne.

Le gardien chef du Djouggar avait, avec un bon sens évident et sans consulter sa conscience, réalisé l'expérience qui ne m'avait pas été permise sur les condamnés à mort".

## **BIBLIOGRAPHIE**

Arch. Inst. Pasteur Tunis: passim.

HUET M. - Cuba et la Fièvre Jaune, Bull. Anc. Él. Inst. Pasteur. 1989, 31, 7-11.

HUET M. - Le Pommier et l'Olivier. Charles Nicolle, une biographie. Sauramps Médical édit., Montpellier, 1995.

Nataf R., Lépine P. et Bonamour G. - Œil et Virus. Masson et Cie. Paris, 1960.

NICOLLE Ch. - L'Expérimentation en Médecine. Librairie Félix Alcan, Paris, 1934.

## SUMMARY

## Human clinical trials during Charles Nicolle times.

Ch. Nicolle's experiments give us a sharp view upon human clinical trials for early 1900. In his research about infectious diseases at the Institut Pasteur of Tunis he refered chiefly to experiments, carrying out many animal trials. He and his co-workers resorted time to time to human tests when they dont't get any other alternative, in fact for specific aspects of typhus, brucellosis, recurrent fever, measles or yellow fever. Through his Collège de France lectures, brought together under the title: Experiments in Medicine, Charles Nicolle stated his mind on benefits, risks and moral dilemma. In lack of rules, the research worker and his conscience are only judger for those trials, which are now severely criticized.