

Anna Genske, Sabrina Engel, Bernice Elger

# Prothèse synthétique dans la goutte?

Une bonne opportunité pour les médecins de famille de contribuer à une enquête sur l'éthique dans les essais cliniques

**Des résultats récents issus de la biologie de synthèse ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement des maladies chroniques, telles que l'arthrite goutteuse, pour ne citer qu'un exemple. Les questions d'éthique soulevées par les premiers essais cliniques de ce type d'applications médicales chez l'homme font l'objet du projet de recherche intitulé «Ethical issues of cutting edge biotechnology: Embedded interdisciplinary risk-benefit-evaluation of first-in-human trials in synthetic biology and nanomedicine», projet qui a été élaboré par l'Institut de bioéthique et d'éthique médicale (IBMB) de l'Université de Bâle, en collaboration avec l'Institut de médecine de famille de Bâle (IHAMB).**

## Contexte

Les patients souffrant de maladies chroniques nécessitent souvent une étroite surveillance par leur médecin de famille et se montrent fréquemment très intéressés par les dernières nouveautés dans le domaine thérapeutique. Le Professeur Martin Fussenegger, biotechnologue du Département des biosystèmes (D-BSSE) de l'ETH de Zurich à Bâle, a ainsi raconté que de nombreux patients le contactent dans le but avoué de participer aux premières expériences avec de nouveaux médicaments. L'équipe de recherche du Prof. Fussenegger a récemment développé un système artificiel de régulation du taux d'acide urique pour les patients atteints de goutte, testé jusqu'ici chez l'animal [1]. Principalement pour la sécurité des patients, les méthodes thérapeutiques modernes ne passent cependant au stade de l'application dans la pratique médicale quotidienne qu'une fois testées cliniquement et leur sécurité prouvée. La même règle s'applique à de nombreux traitements médicaux novateurs provenant des nouvelles biotechnologies, ce qui est le cas de la «prothèse de la goutte».

## Régulation autonome de l'uricémie

Il s'agit d'un circuit de contrôle génétique, capable de régler de manière autonome et durable les concentrations d'acide urique dans le sang. Le miniréseau appelé UREX est constitué de cellules encapsulées, modifiées de telle façon qu'elles soient en mesure de fabriquer une enzyme métabolisant l'acide urique. L'urate-oxydase est synthétisée par de nombreux mammifères – une aptitude que l'organisme humain a perdue au cours de l'évolution. Le système est d'autre part muni d'une sorte de senseur qui mesure en permanence les taux d'acide urique dans le sang et qui déclenche automatiquement la production d'enzyme dans les cellules en cas de concentrations sanguines trop élevées. Pour éviter des effets indésirables avec les cellules du porteur de l'implant, le système est inclus dans une minuscule capsule dont le diamètre est de l'ordre de 0,2 millimètres. Cette capsule est implantée sous la peau du receveur, afin de contrôler le taux d'acide urique de manière autonome. En cas de besoin, la capsule peut être retirée à tout moment. Le système a déjà été testé avec succès sous forme d'implants sous-péritonéaux chez des souris [2]. Un seul implant devrait être fabriqué pour la première application chez l'homme.

## Etude sur la clarification des aspects éthiques

Ce dernier progrès dans le domaine de la biologie synthétique semble déjà très prometteur. En revanche, on ne sait pas encore l'heure si les patients souffrant d'une maladie chronique et ayant épuisé les possibilités de traitement accepteraient de tester des traitements expérimentaux et, si oui, à quelles conditions. Un groupe de recherche de l'Institut de bioéthique et d'éthique médicale (IBMB) de l'Université de Bâle, placé sous la direction du Prof. Bernice Elger, s'intéresse beaucoup à ces questions et plus particulièrement à la motivation des patients pour tester des thérapies expérimentales issues de la biologie synthétique. Le fait que les patients qui souffrent de maladies chroniques soient essentiellement suivis par les médecins de famille, a conduit à la mise en place d'un partenariat avec l'Institut de médecine de famille de Bâle (IHAMB) par l'intermédiaire du Dr Klaus Bally. Ce projet a pour but d'identifier les besoins et les souhaits des patients atteints de maladies chroniques dans l'optique d'une éventuelle participation à des essais cliniques et de proposer une marche à suivre applicable sur le terrain. Il reste évidemment encore beaucoup de chemin à parcourir jusqu'à ce que type de traitements puisse effectivement être testé chez l'homme. C'est pourquoi les interrogations sont purement hypothétiques et ont pour seul but de clarifier préalablement les questions éthiques spécifiquement liées aux essais de phase 0 et de phase I. Il va aussi s'agir de déterminer si les patients souhaitent pouvoir s'appuyer sur leur médecin en vue d'une participation éventuelle à un tel essai et, si oui, sur quel genre de soutien. L'autonomie des patients est aussi un élément central, car on ne sait pas encore très bien ce qu'il en est de la capacité de discernement des participants potentiels à ce type d'essais. L'ignorance des risques potentiels rendant déjà la décision de participation plus difficile pour les sujets sains, que dire alors des malades chroniques dont la qualité de vie est parfois extrêmement limitée? Les enquêtes réalisées auprès de patients cancéreux ayant épuisé toutes les options thérapeutiques indiquent que ces patients ne sont souvent plus aptes, en raison de leur maladie, de peser de façon pragmatique les bénéfices et risques liés à la participation à une étude [3–5]. De même manière, les malades chroniques dont l'espérance de vie est moyenne à élevée par rapport à leur groupe d'âge forment un collectif de sujets nécessitant une protection toute particulière, lorsqu'ils ne sont pas en mesure d'évaluer correctement les bénéfices et risques liés à leur participation éventuelle à ce type d'étude.

## Enquête auprès de patients atteints de goutte

Pour répondre à ces questions, une première partie de l'étude va consister en une enquête auprès d'une vingtaine de patients hyperuricémiques de la région de Bâle-Ville et environs, se trouvant à des stades variables de la maladie, appelés à donner leur avis à propos des essais cliniques initiaux en général et des essais de biologie de synthèse en particulier. Néanmoins, seule une petite partie des sujets touchés entre en ligne de compte, car les patients doivent en effet être à même de comprendre les explications concernant le contexte et la signification de ce genre d'études et

de prendre globalement la mesure des applications médicales qui pourraient en découler.

### L'éventuelle collaboration du médecin traitant

Comme les patients souffrant de goutte sont principalement suivis par leur médecin de famille, nous nous permettons de vous solliciter directement en vue du recrutement des patients potentiels. A notre sens, votre collaboration en qualité de médecin de famille est particulièrement sensée, parce que vous êtes le plus à même d'apprécier la souffrance de vos patients – surtout lorsqu'ils ne peuvent plus être soulagés par les traitements existant de manière satisfaisante. L'avis des patients répondant bien aux traitements nous intéresse aussi. Le recrutement de participants potentiels à une interview par votre intermédiaire présenterait un grand avantage, car en tant que personne de confiance et souvent référent de vos patients depuis plusieurs années, vous êtes le plus à même de connaître et apprécier leur état d'esprit, et de savoir quels patients sont à envisager pour l'étude et quels patients seraient disposés à y consentir. Avons-nous éveillé votre intérêt? Nous répondrons volontiers à toute question que vous auriez sur notre projet comme sur le thème plus général de la biologie de synthèse, et ce, sans que cela vous engage en quoi que ce soit. Nous ne manquerons pas non plus de vous faire parvenir sur demande des articles et des publications sur ces nouvelles thérapies et de vous tenir informé de l'évolution de ce projet et des résultats de notre étude.

### Références

- 1 Kemmer C, Gitzinger M, Daoud-El Baba M, Djanov V, et al. Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit. *Nature Biotechnology*. 2010;28:355–61.
- 2 Ye H, Daoud-El Baba M, Peng RW, Fussenegger M. A synthetic optogenetic transcription device enhances blood-glucose homeostasis in mice. *Science*. 2011;332(6037):1565–8.
- 3 Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, Sulmasy DP, Balshem AM, et al. The Correlation between patient characteristics and expectations of benefit from phase I clinical trials. *Cancer*. 2003;98:166–175.
- 4 Catt S, Langridge C, Fallowfield L, Talbot DC, Jenkins V. Reasons given by patients for participating, or not, in Phase 1 cancer trials. *Eur J Cancer*. 2011;47:1490–7.
- 5 Jansen LA, Appelbaum PS, Klein WM, Weinstein ND, Cook W, et al. Unrealistic optimism in early-phase oncology trials. *IRB*. 2011;33:1–8.

**De quoi s'agit-il?** Des interviews seront réalisées chez environ 15–20 patients atteints de goutte, afin de recueillir leur avis sur les essais de phase 0 et de phase I dans le domaine des nouvelles biotechnologies.

**Déroulement de l'enquête:** Des entretiens uniques d'environ 1–1h30 seront menés dans la région bâloise, entre novembre 2012 et août 2013, en tête-à-tête ou, sur demande du patient, en présence d'une personne de confiance, par une doctorante impliquée dans ce projet de recherche.

**Quel genre de patients recherchons-nous?** Nous cherchons à savoir quel rôle joue la souffrance dans la décision des patients. Nous nous intéressons donc principalement à des patients qui présentent plus de 4 crises de goutte par année. Nous voulons toutefois aussi inclure des patients à tous les stades de la goutte, dans le but de nous forger une image plus globale de la question. Les patients doivent parler allemand et disposer de l'endurance nécessaire pour mener un entretien pouvant durer jusqu'à 1h30. Ils doivent aussi être capables de comprendre, au moins dans les grandes lignes et moyennant explications, le mode d'action du circuit de contrôle synthétique UREX mentionné ci-dessus.

**Comment pouvez-vous nous aider?** Imaginez-vous pouvoir convaincre l'un ou l'autre de vos patients à participer à notre enquête? Alors, nous apprécierions beaucoup que vous preniez contact avec nous: Anna Genske (doctorante), Institut de bioéthique et d'éthique médicale, Université de Bâle, Missionsstrasse 24, 4055 Bâle, E-mail: [anna.genske\[at\]unibas.ch](mailto:anna.genske[at]unibas.ch), téléphone: 061 260 11 33 (site Internet de l'institut: <http://ibmb.unibas.ch>)

**Nous vous remercions d'avance de votre précieux soutien!**

### Correspondance:

Prof. Dr méd. Bernice Elger / Anna Genske, Doctorante  
Institut de bioéthique et d'éthique médicale IBMB  
Université de Bâle  
Missionsstrasse 24  
4055 Bâle  
[anna.genske\[at\]unibas.ch](mailto:anna.genske[at]unibas.ch)