

ETHIQUE

# Controverse sur les conditions méthodologiques et éthiques de la recherche dans les pays en développement

Annabel Desgrées du Loû  
Orstom (Abidjan, Côte d'Ivoire)

**Unethical  
trials of  
interventions  
to reduce  
perinatal  
transmission  
of the HIV in  
developing  
countries**  
Lurie P.,  
Wolfe S.M.  
New England  
Journal of  
Medicine,  
1997, 337, 12,  
853-85

**La parution, dans le New England Journal of Medicine du 18 septembre 1997, d'un article de Peter Lurie et Sidney Wolfe contestant l'éthique de certains essais de réduction de la transmission périnatale du VIH menés dans des pays en développement déclenché une vive polémique. C'est l'occasion de se pencher à nouveau sur plusieurs aspects complexes des essais cliniques dans les pays du sud. Réflexions sur l'éthique, le placebo, la notion de "standard de soins" et le problème posé par l'allaitement.**

En 1994, l'essai clinique franco-américain ACTG 076 a montré que la transmission périnatale du VIH pourrait être réduite de deux tiers par l'administration préventive de zidovudine chez les femmes infectées pendant les trois derniers mois de la grossesse, ainsi que chez leurs enfants pendant les six premières semaines de vie (1).

Ce régime est donc recommandé, depuis 1994, à chaque fois que cela est possible, chez les femmes enceintes VIH+. Cependant, il coûte cher -environ 1000 dollars par femme-, et n'est donc pas envisageable dans les pays en développement, d'autant qu'il comporte une perfusion de zidovudine durant le travail, à l'accouchement, ce qui est difficilement réalisable dans la plupart des maternités des pays en développement. D'où la nécessité de rechercher des régimes plus courts, moins chers et plus faciles à mettre en œuvre, pour les pays du Sud. Un groupe de réflexion réuni à ce sujet par l'OMS en 1994 a conclu que, pour ce faire, des études en double aveugle avec un bras placebo constituaient "l'option la meilleure pour une évaluation rapide et scientifiquement valide des régimes médicamenteux antirétroviraux alternatifs susceptibles de prévenir la transmission du VIH" (2).

C'est précisément ce point que Lurie et Wolfe remettent en question dans leur article du *New England Journal of Medicine*. Ces auteurs contestent la déclaration du groupe d'experts de l'OMS, l'accusant d'être contraire à l'éthique et de servir de justification à nombre d'essais menés dans les pays en développement, essais comportant un bras placebo et suspectés d'avoir conduit à "l'infection par le VIH de centaines d'enfants chez qui l'infection aurait pu être évitée". L'accusation est sévère et a, bien évidemment, soulevé une vive polémique qui a trouvé des échos dans la presse grand public (*New York Times*, *Le Monde*...).

Lurie et Wolfe dénombrent 15 essais menés dans les pays en voie de développement, financés par des organismes des pays du Nord, où tout ou partie des patients n'ont pas accès à un traitement rétroviral. Pour eux, il s'agit d'une violation du principe selon lequel "les standards éthiques appliqués dans les pays en développement doivent être exactement les mêmes que ceux appliqués dans les pays sponsors" (3). Ils citent en exemple, par opposition aux 15 essais incriminés,

l'essai mené par Lallemand et coll. en Thaïlande, qui n'est pas un essai contre placebo mais un essai d'équivalence entre deux régimes, le régime de référence ACTG 076 et un régime plus court. Les auteurs dénoncent, dans la réflexion qui conduit aux essais contre placebo, trois "erreurs de jugement" principales :

- la question posée est la mauvaise : au lieu de se demander si le régime court est meilleur que l'absence de traitement, les chercheurs devraient se demander s'il existe un régime court qui soit aussi efficace que le régime ACTG 076;

- justifier le placebo sous prétexte que c'est le "standard de soins" dans les pays en développement, où les traitements par antirétroviraux ne sont pas disponibles, n'est pas acceptable. Cela va contre le principe énoncé plus haut d'identité des standards éthiques entre les pays en développement et les pays sponsors et risque de conduire à une éthique à double vitesse : celle du Nord et celle du Sud, et à l'exportation dans les pays en développement d'essais éthiquement irréalisables dans les pays sponsors;

- enfin, ils réfutent l'argument selon lequel un essai contre placebo donne des résultats plus rapidement, en calculant que les effectifs nécessaires pour un essai contre placebo et pour un essai d'équivalence sont comparables.

Concernant le deuxième point, Lurie et Wolfe trouvent un écho favorable dans l'article de Marcia Angell paru dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* (4), où celle-ci affirme que la condition éthique essentielle pour un essai clinique randomisé comparant deux traitements est qu'il n'y ait aucune bonne raison de penser qu'un des deux traitements est meilleur que l'autre, et donc qu'un essai contre placebo ne se justifie que tant qu'aucun traitement efficace n'est connu, ce qui n'est plus le cas dans le cas de la transmission périnatale du VIH. Marcia Angell va jusqu'à rapprocher les essais incriminés de l'étude Tuskegee, qui fit scandale en 1972 aux Etats-Unis, parce qu'une cohorte d'hommes afro-américains infectés par la syphilis furent suivis pendant plusieurs dizaines d'années, sans être soignés, même après l'apparition de la pénicilline, sous prétexte que "l'absence de soins" était le standard de leur communauté. Analogie par ailleurs contestée dans un article du *New York*

*Times* (5), car dans l'étude Tuskegee on faisait faussement croire aux patients qu'ils étaient sous traitement, ce qui n'est pas le cas dans les essais dont il est question.

Cette notion de standard de soins est pour Marcia Angell la pierre d'achoppement de ces problèmes éthiques. Elle affirme que dès lors qu'on accepte que le standard de soins puisse varier d'un pays à l'autre, ou d'un groupe social à l'autre, tous les dérapages sont permis et que le risque est grand d'exporter des essais dans des pays où l'éthique est moins exigeante et les obstacles moins nombreux, pour les effectuer (et publier) le plus vite possible. Notons, avant d'aller plus loin, que la dérive dont s'inquiète Marcia Angell, à savoir une délocalisation dans les pays du Sud d'essais non réalisables éthiquement dans les pays du Nord, mais dont les retombées profiteraient à ces derniers, ne peut survenir dans le cas des essais de réduction de la transmission périnatale, puisque le schéma thérapeutique testé ici est par définition destiné aux pays "pauvres", où le régime ACTG 076 du Nord n'est pas économiquement envisageable.

Cependant, c'est bien la définition d'un standard de soins qui est au coeur de la discussion. Car l'exigence d'un standard de soins totalement indépendant des pays et des groupes peut soulever elle aussi des objections éthiques. Pour Joseph Brunet-Jailly (Orstom), comme il l'expose dans une réponse à Lurie et Wolfe (qui n'est pas encore publiée), cette notion d'un standard de soins qui serait celui des pays du Nord, même pour les essais développés dans le Sud, ignore la préoccupation de justice selon laquelle "un acte n'est pas éthique s'il n'est pas équitable, c'est-à-dire s'il n'est pas rendu disponible pour tous ceux qui en ont besoin". En effet, appliquer un standard de soins défini au Nord aux malades inclus dans les essais des pays du Sud, sans se préoccuper des autres malades et en feignant d'ignorer que ce standard de soins est totalement inapplicable économiquement et techniquement dans ces pays, est une forme "d'éthique individualiste", qui oublie que la recherche, pour être éthique, doit déboucher sur "une amélioration collective de bien-être qui peut résulter de connaissances nouvelles". Pour cela, "il faut poser la question de la légitimité de la recherche, et cette question ne peut pas être résolue sans hypocrisie en se limitant à considérer les effets de la recherche sur les droits et intérêts des sujets inclus dans ses protocoles" (6).

Les réponses à Lurie et Wolfe des investigateurs de certains des essais contestés vont d'ailleurs dans ce sens (5, 7). Ceux-ci rappellent, d'une part, que ces essais ont été depuis le début menés au grand jour, après de nombreuses discussions avec la communauté internationale sur leurs conditions éthiques, et, d'autre part, que l'un de leurs principes fondateurs est qu'une des conditions pour mener des essais éthiques est que ceux-ci permettent de répondre à des questions pertinentes pour les pays concernés.

Ce souci de pertinence de la question posée par l'essai nous semble en fait être le point essentiel. Si le choix d'un standard de soins prenant ou ne prenant pas en compte les contraintes locales est un débat difficile à trancher, la pertinence scientifique de l'essai mené est plus aisée à juger. Le principal reproche fait par Lurie et Wolfe aux essais menés contre placebo est de mesurer le régime testé à l'absence de traitement, alors que, d'après ces auteurs, un essai d'équivalence avec le régime ACTG 076 serait aussi apte à renseigner sur l'efficacité du régime testé.

On a énuméré plus haut les arguments de Lurie et Wolfe pour défendre ces essais d'équivalence. Mais nulle part il n'est question du problème posé par l'allaitement, où réside pourtant toute la difficulté: on sait que la transmission du VIH de la mère à l'enfant peut se faire, après la naissance par le lait maternel. Les femmes incluses dans l'essai ACTG 076 s'étaient donc engagées à ne pas allaiter leurs enfants. Dans l'essai de Lallemant en Thaïlande cité en exemple par Lurie et Wolfe, l'allaitement maternel est aussi supprimé. Dans les autres pays en développement, la suppression de l'allaitement maternel chez les femmes séropositives est considérée comme trop risquée pour l'enfant, les risques de mortalité liés à l'allaitement artificiel étant estimés supérieurs au risque d'infection par le VIH.

Tous les essais en Afrique se font ainsi chez des femmes qui allaitent leur enfant. Dès lors, on ne voit pas comment un essai d'équivalence peut être envisagé entre le régime ACTG 076 et un régime plus court, lorsque les populations de femmes ne sont pas comparables puisque dans le premier régime les femmes n'allaitent pas, mais allaitent dans le second. Faire l'hypothèse que les deux régimes, dans ces conditions, sont équivalents, revient à supposer que le régime

court, malgré le risque de transmission "post-régime" du virus par l'allaitement pendant les premiers mois de l'enfant, serait aussi efficace que le régime ACTG 076, où l'administration de zidovudine est plus importante et où le risque de transmission par l'allaitement est éliminé. Cette hypothèse est difficilement défendable. Au mieux, on s'attend à ce que le régime court appliqué chez des femmes allaitantes permette de réduire la transmission verticale du VIH, dans des proportions moins satisfaisantes évidemment que l'essai ACTG 076, à cause de ce risque de transmission par le lait, mais tout de même de façon significative : par exemple, si le régime ACTG 076 permet de réduire la transmission verticale de 25 % à 10%, on peut espérer que le régime court testé chez des femmes allaitantes réduise la transmission de 25 % à 15% (ces chiffres sont purement fictifs et donnés à titre d'exemple). On voit bien avec ces chiffres que, dans cette situation, un essai "régime court contre placebo" permettra de conclure à une efficacité du régime court (qui entraînerait alors une réduction de la transmission verticale d'environ 40%), tandis qu'un essai d'équivalence entre régime court et ACTG 076 permettra seulement de conclure que la transmission verticale est plus importante avec le régime testé qu'avec le régime ACTG 076 (15% contre 10%). Donc ce régime devrait être abandonné, malgré la réduction effective de transmission verticale de 40% qu'il entraînerait. Or si l'essai ACTG 076 a permis d'estimer à environ 60% la réduction de la transmission verticale due au régime long chez des femmes non allaitantes, on ne connaît pas dans quelles proportions le même régime (dit long) réduirait la transmission verticale du VIH chez des femmes qui allaitent. Cependant, la transmission par le lait maternel ayant été estimée à 15%, il est probable que l'efficacité du traitement soit fortement diminuée lorsque les femmes allaitent. Et c'est pour cette même raison qu'on ne peut pas envisager non plus un essai d'équivalence entre le régime long et le régime court, mais cette fois-ci dans deux groupes de femmes allaitantes, car cela reviendrait à comparer deux nouveaux régimes aux résultats inconnus tous les deux, puisqu'on n'a aucune connaissance de l'efficacité du régime long s'il était appliqué à des femmes allaitantes. Dernière possibilité: supprimer l'allaitement dans tous les régimes, ce qui les rendrait aussi comparables: pour l'instant, cette option n'est envisagée par aucun gouvernement ni aucune organisation internationale, pour les pays africains, car elle est estimée comme trop dangereuse pour la santé des enfants.

On s'étonne dès lors que cette question de l'allaitement soit si peu abordée dans toute cette polémique, et de façon plus générale dans l'ensemble des recherches sur la transmission mère-enfant en Afrique, car les conséquences des choix en matière d'allaitement sont au moins aussi importantes que celles concernant les standards de soins. Les risques liés à l'allaitement artificiel sont-ils effectivement plus importants que le risque de transmission du VIH de la mère à l'enfant par le lait maternel ? Avant de réfléchir à des essais d'équivalence avec des régimes du Nord où les femmes n'allaitent pas, c'est à cette question qu'il faut tenter de répondre. -

---

- 1 - Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al.  
Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment  
N Engl J Med, 1994, 331, 1173-1180
- 2 - Recommandations from the meeting on mother-to-infant transmission of HIV by use of antiretrovirals  
Geneva, World Health Organization, June 23-25, 1994
- 3 - World Health Organization. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects  
Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993
- 4 - Angell M  
The ethics of clinical research in the third world  
N Engl J Med 1997, 337, 12†: 847-849
- 5 - Stolberg SG  
US AIDS Research in Poor Nations Raises an Outcry  
New York Times, 1997, September 18th
- 6 - Brunet-Jailly J  
Une éthique de la recherche médicale sans justice ni consentement†?  
Octobre 1997, communication personnelle
- 7 - Varmus H. et Satcher D  
Ethical complexities of conducting research in developing countries  
New Eng J Med, 1997, 337, 14, 1003-1005