

PRIMUM NON NOCERE

G. MARTET

Med. Trop. 2001 ; **61** : 453-454

Les méthodes alternatives ne permettent pas encore d'aller au bout de la réflexion scientifique. Le modèle animal est encore, mais pour combien de temps, une nécessité. Il est en particulier incontournable pour l'étude des phénomènes physiopathologiques ou des effets d'une nouvelle drogue au cours d'études intégrées. Elles seules permettent en effet la réalisation des phases finales de la validation d'un vaccin, d'une thérapeutique. A en croire un roman récent (John Le Carré « La constance du jardinier » Seuil ed., Paris, 2001), l'homme est bien du règne animal et plus il est vulnérable, plus il se rapproche du rat de laboratoire. Les textes fondateurs de l'éthique biomédicale, qu'il s'agisse des principes proclamés à Nuremberg en 1947 ou de la déclaration d'Helsinki en 1964, posent pourtant pour règle que le bien être du sujet doit toujours prévaloir sur les impératifs scientifiques ou les intérêts collectifs. Au delà des outrances, se pose un vrai problème concernant les essais cliniques dans les pays en développement (PED). Les responsables de programmes dans les pays industrialisés ne se posent pas cette question dans les mêmes termes car ils sont tenus à une stricte application de la réglementation. Mais les possibilités qu'offrent les PED, conduisent de plus en plus les organismes de recherche et les laboratoires pharmaceutiques à s'orienter vers un terrain expérimental plus ouvert. Les arguments ne manquent pas, qu'il s'agisse d'arguments scientifiques, d'arguments économiques voire d'arguments moins avouables comme le manque de comités de contrôle. Quand les promoteurs choisissent de plus en plus de mettre en œuvre la phase expérimentale de leur projet dans les PED, certains inclinent du côté d'un strict respect de l'éthique biomédicale, d'autres mettent sur le devant de la scène les considérations pratiques. Ils allèguent en particulier de multiples difficultés d'application au motif que les textes fondateurs ont été écrits par et pour les pays industrialisés. Ces difficultés pourraient-elles conduire à une réécriture de ces textes et si oui celle-ci n'aboutirait-elle pas à une éthique à deux vitesses ? Ces questions, qui se posent à l'investigateur, ne peuvent être éludées. Pourtant, devant la complexité des problèmes et la difficulté à y répondre, la tentation peut être grande de mettre en sourdine les exigences d'une éthique parce qu'elle entrave le progrès scientifique.

Par exemple, recueillir le consentement éclairé des participants à un essai clinique est souvent une gageure y compris dans les pays industrialisés. Combien d'enquêtes ont montré que, malgré des explications personnalisées, les sujets recrutés, dont l'esprit critique est souvent mis en défaut par la confiance faite au corps médical, ne connaissent que très partiellement les conditions de leur participation, l'existence d'un droit de retrait ! C'est souligner la difficulté à faire comprendre l'intérêt, l'objectif d'une étude, à faire accepter en toute connaissance de cause les risques éventuels encourus pour les participants des PED, beaucoup plus vulnérables. Ceux-ci peuvent n'entrevoir que les avantages immédiats que leur confère cette participation à l'essai clinique. Pour un risque qu'il ne peut évaluer, le patient voit une possibilité d'accès aux soins, accompagnée parfois d'avantages en nature, voire en espèce. Les Américains avaient déjà perçu la réalité de cette vision tronquée de la réalité lorsqu'ils conduisaient des études parmi les populations défavorisées de leur pays. Dans les PED, une barrière socioculturelle, une barrière du langage se surajoutent à ce fait économique. Il est ainsi rapporté par D. Rothman (*La Recherche* 2001 ; **342** : 29-37) que le mot placebo n'existe pas dans la langue thaïlandaise. Le mot imitation parut aux investigateurs la traduction de la meilleure approximation en langue Thaï. Nul ne peut affirmer dans ces conditions si les sujets ont compris qu'il s'agissait d'un autre traitement ou d'un non-traitement.

Le respect des règles, l'éthique demandent que les participants aux essais cliniques, en particulier le groupe témoin, bénéficient des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques connus. Est-il concevable, sauf à faire preuve d'une hypocrisie certaine, d'affirmer que toutes les études menées dans les PED garantissent ce niveau de soins à l'image de ce qui est proposé dans les pays industrialisés. Les conditions locales ne plaident pas souvent pour cette possibilité. Pris *strictu sensu*, l'énoncé de ce principe condamne par ailleurs la pratique du placebo à chaque fois qu'un traitement ou des mesures prophylactiques existent. C'est ainsi que de vives controverses sont nées à propos de l'essai connu sous le sigle ACTG 076 conduit à partir de 1994 dans des pays du Sud-Est asiatique et d'Afrique australe. Des études antérieures avaient démontré l'efficacité d'un traitement long de six semaines chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH. Devant l'impossibilité d'appliquer ce traitement long dans les centres de PMI, du fait du coût et des consultations rares et tardives des femmes enceintes, il fallut vérifier l'hypothèse de l'efficacité d'un traitement court, économiquement acceptable et faisable.

• Travail du Centre de Recherche du Service de Santé des Armées (G.M., Professeur agrégé, Sous-directeur) CRSSA, La Tronche, France.

• Correspondance : G. MARTET, CRSSA, 24 avenue des Maquis du Grésivaudan, BP 87, 38702 La Tronche Cedex, France • Fax : 04 76 63 69 01 • e-mail : gmartet@crssa.net •

• Article sollicité.

L'éthique eu voulu que les deux bras de la comparaison comporte pour l'un le traitement long et pour l'autre le traitement court. La plupart des investigateurs choisirent de comparer le traitement court à un groupe placebo, exposant ainsi le groupe témoin à une maladie mortelle contre laquelle un traitement efficace existait.

L'intérêt d'une stratégie vaccinale pour la prévention d'une maladie infectieuse est souvent confirmé. Les exemples de succès ne manquent pas à l'image de l'éradication déclarée de la variole ou des succès du Programme Elargi de Vaccinations (PEV) dans les pays où il est correctement mis en œuvre. Mais quand apparaît un nouveau vaccin, se pose la question de son efficacité. Les études visant à mettre en évidence ou à évaluer le degré de protection pour une population ne peuvent se conduire que chez des sujets susceptibles de contracter la maladie. Faute de quoi on ne peut attendre de l'étude aucun résultat en terme d'évaluation de l'efficacité. Faut-il alors taire aux sujets du groupe à risque considéré qu'il existe une prévention efficace ? C'est une question pressante quand on envisage les études portant sur un vaccin contre une affection potentiellement mortelle. C'est une actualité pour le sida où l'intérêt d'un vaccin efficace rencontre une large adhésion de la part des autorités de santé publique. Mais, par soucis d'efficacité, le protocole doit-il passer sous silence l'existence de mesures préventives efficaces et supprimer toute allusion à l'éducation sanitaire du groupe dans lequel cette étude serait conduite ? De plus, les sujets infectés à l'issue de cet essai sont en droit d'attendre une prise en charge thérapeutique par les meilleurs protocoles. Cela devrait alourdir singulièrement le budget des études sur ce vaccin. Renoncer à cette prise en charge revient

à accepter quelques morts lointains pour le bien de tous, idée éthiquement inacceptable.

Il est ainsi difficile de répondre aux questions que soulèvent la déclaration d'Helsinki quand l'éthique doit s'appliquer aux études cliniques dans les PED. Aussi la tentation peut être grande pour certains de proposer des amendements au code actuellement en vigueur, sinon totalement appliqué. Lors de la réunion de l'Association Médicale Mondiale en 2000, la révision de la déclaration d'Helsinki fut inscrite à l'ordre du jour. Des chercheurs et spécialistes de bioéthique ont proposé des modifications. Les patients des PED se seraient en particulier vus proposer non le meilleur traitement existant mais le meilleur traitement disponible. La suppression de la distinction entre recherche thérapeutique et expérimentation fut aussi proposée. Ces modifications auraient conduit à un double standard éthique, l'un applicable dans les pays industrialisés l'autre dans les PED. Ces « petits arrangements entre chercheurs » n'ont pas été retenus. Il faut se féliciter de cette décision prise à l'unanimité, car la remise en question du caractère universel de cette déclaration en aurait dramatiquement réduit la portée. Il n'est plus temps de discuter sur le bien fondé et l'éthique de programmes qui ont été menés il y a quelques années, dans un autre contexte scientifique. Il est en revanche impératif de poursuivre une réflexion commune entre tous les intervenants de ces projets, prenant en particulier en compte les attentes et les exigences des autorités des pays hôtes, les particularités des communautés participantes et l'universalité de la déclaration d'Helsinki. Quand aux promoteurs, qu'il restent persuadés que chronologiquement, la première exigence éthique est la qualité scientifique de leur projet ■