

**REFLEXIONS SUR L'UTILISATION DU PLACEBO DANS LA RECHERCHE INTERNATIONALE.
L'EXEMPLE DES ESSAIS RELATIFS A LA TRANSMISSION VERTICALE PERINATALE DU VIRUS
HIV**

M.-L. DELFOSSE

IIe RENCONTRES FRANCOPHONES DE BIOETHIQUE- BUCAREST- 2006

Cet exposé propose une réflexion sur certains des arguments (pour et contre) avancés à propos des essais cliniques contre placebo sponsorisés par le Nord pour être réalisés au Sud. L'objectif est de montrer la teneur et les implications éthiques de ces arguments. L'exemple choisi est celui des essais relatifs à la transmission verticale périnatale du virus HIV. Il est particulièrement intéressant. En effet, il a suscité une abondante controverse, les questions qu'il soulève ont évolué, mais sont toujours en chantier, bien que les exigences éthiques à respecter dans les recherches internationales promues par un pays du Nord pour être réalisées dans un pays du Sud se précisent. Même si ces essais ne sont pas les derniers qui ont été réalisés en la matière, les arguments qui ont été développés à son propos valent, à mon sens, pour d'autres expérimentations.

L'examen des arguments retenus montre l'imbrication étroite des différentes éthiques constitutives de l'éthique des essais, ainsi que l'évolution de celle-ci d'une perspective déontologique à une perspective contractualiste. Il permet aussi d'indiquer quelques points particulièrement sensibles qui méritent une réflexion approfondie.

1. Constatation : L'éthique des essais cliniques est composite.

L'éthique des essais cliniques combine plusieurs sources d'inspiration éthique qui ne sont pas nécessairement convergentes, et qui peuvent même être en contradiction les unes avec les autres. De façon schématique, on peut dire qu'elle fait intervenir :

a/ une éthique axée sur la recherche scientifique elle-même, c'est-à-dire une éthique soutenant d'une part la nécessité des essais¹, et exprimant d'autre part ce qui est requis pour mener une recherche de qualité (rigueur du protocole, compétence des chercheurs, adéquation des installations, exigences méthodologiques,...) ;

b/ une éthique axée directement sur les personnes qui présente elle-même deux dimensions :

-une dimension individuelle, axée sur la protection des personnes (respect des personnes dans leur autonomie, évaluation des risques et des bénéfices, ...) ;

- une dimension collective, axée sur la justice entendue comme utilité collective ou répartition équitable pour les sujets des charges et bénéfices de la recherche².

¹ Voir notamment : Association médicale mondiale, *Déclaration d'Helsinki (DoH)*, 4 ; CIOMS en collaboration avec OMS, *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Ligne directrice 1.

² Voir notamment : *DoH*, 19 ; CIOMS, Ligne directrice 12.

2. Question initiale

La question initiale qui s'est posée lors de la conduite, dans les pays du Sud, d'essais relatifs à la transmission verticale périnatale du virus HIV a été la suivante : quel type d'essais faut-il concevoir et réaliser pour trouver une thérapie efficace à des prix abordables pour les pays du Sud ou les pays peu nantis ? Faut-il comparer un traitement court à un placebo ? Ou faut-il comparer un traitement court au traitement long (en l'occurrence ACTG protocole 076) ?

3. Examen d'arguments favorables aux essais contre placebo

3.1. Ne procéder que par des essais contre placebo

Deux positions

Il a été dit que, par des essais contre placebo, le degré d'efficacité du régime court par rapport à l'absence de traitement serait estimé de façon plus définitive que par d'autres types de comparaison (M. Lallemand). Si l'apport des essais contre placebo est ainsi reconnu, cet argument n'est pourtant pas avancé indépendamment d'autres considérations qui le nuancent. Cependant, certains ont interprété cette position de façon plus radicale : ce n'est que par des essais contre placebo qu'on saura si le régime court est efficace et effectif, et, plus radicalement encore : s'il est mieux que rien.

Protection des personnes et justice

Ces interprétations radicales partent d'un argument relevant de l'éthique de la recherche scientifique : si l'on veut s'assurer de l'efficacité et de l'effectivité du régime court, il faut faire des essais contre placebo à l'exclusion de tout autre type d'essais. Il est évident que c'est au nom de la protection des personnes que l'on veut s'assurer que le régime court est efficace et effectif. C'est aussi la justice que l'on invoque ici de façon implicite : il faut s'assurer de l'efficacité du régime court afin de « répondre aux besoins et priorités sanitaires de la population »³.

Comment comprendre « la meilleure méthode en usage » ?

Poser que l'essai doit être réalisé contre placebo suppose tranchée la question préalable de la meilleure méthode en usage⁴. Dans la note explicative concernant le § 29 de la *Déclaration d'Helsinki*, on constate qu'à cette notion est préférée celle de « traitement éprouvé ». Tout n'est pas résolu pour autant car les ressources du système de santé du pays hôte sont souvent mises en avant, ce qui réintroduit des questions fort semblables à celles que pose la meilleure méthode en usage.

Les débats ont montré que déterminer celle-ci pose d'emblée la question de l'aire géographique à prendre en considération. Est-ce partout ? Dans ce cas, il faut choisir comme comparateur le meilleur traitement en usage au Nord. Si c'est le standard local, on est souvent face à l'absence d'intervention. Annas et Grodin remarquent que fait et norme sont ici enchevêtrés : « Rien est une description de ce qui se passe ; le standard de soin est un concept normatif de traitement médical effectif, qu'il soit ou non fourni à une communauté particulière ». Il convient dès lors de choisir si l'on adopte une conception descriptive ou normative. Et il faut constater que les argumentations en faveur des essais contre placebo optent pour une approche descriptive.

« Répondre aux besoins et priorités sanitaires de la population hôte »

Cependant, même en optant pour une conception normative, tous les problèmes ne sont pas résolus pour autant car il faut aussi que l'essai réponde « aux besoins et priorités sanitaires de

³ CIMOS, Ligne directrice 3.

⁴ DoH, 29.

la population hôte». Cette exigence a été mise en avant par le CIOMS dans ses *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche impliquant des sujets humains* (2003). Or, comme le précise le commentaire de la Ligne directrice 10, cette exigence éthique ne peut être respectée que si des interventions qui se sont avérées efficaces sont mises à la disposition de la population. Si tel n'est pas le cas, la recherche constitue une exploitation contraire à l'éthique. C'est aussi en ce sens que s'exprime la *DoH*, 19. Dès lors, se pose la question de la « mise à disposition raisonnable » qui soulève elle-même de multiples questions que je me contente de signaler: durée pendant laquelle l'intervention sera accessible aux sujets ou à la population, gravité de la pathologie, effet qu'aurait le retrait de l'intervention en cours d'essai, coût pour le sujet ou le service de santé, incitation induite à participer à l'essai si l'intervention est fournie gratuitement. On le voit ces questions relèvent à la fois de la protection des personnes et de la justice.

3.2. Comparer le traitement long à un placebo afin de voir si ce traitement est efficace sur toutes les populations

Certains ont avancé qu'en comparant le régime long à un placebo, on aurait une assurance supplémentaire que le traitement 076 est aussi efficace sur la population thaïe qu'aux Etats-Unis et en France (M. Lallemand). Cet argument présuppose une option scientifique: les informations recueillies au Nord peuvent être pertinentes pour les pays du Sud. A partir de cette option, l'argument s'appuie sur l'éthique des personnes à la fois dans sa dimension individuelle et dans sa dimension collective: faisons bénéficier les populations du Sud des connaissances acquises au Nord, et donc des thérapeutiques qui y ont été mises au point, et ne recommençons pas à zéro. Les essais contre placebo ne sont soutenus ici que comme une étape permettant de s'orienter de façon plus assurée vers des essais d'équivalence. On le voit, l'argument scientifique conduit ici aussi à un argument d'éthique des personnes, à la fois dans sa dimension individuelle et dans sa dimension collective.

3.3. Comparer un traitement court à un placebo pour tenir compte des variables entre populations

D'autres ont plaidé aussi pour les essais comparant le régime court à un placebo, mais en s'appuyant sur l'argument inverse: ils ont soutenu que ces essais sont nécessaires si l'on veut tenir compte des variables entre populations (allaitement ou non; réactions spécifiques de certaines populations vu leurs caractéristiques biologiques spécifiques). Ils justifient cette exigence par la nécessaire rigueur scientifique, mais aussi par un argument relevant d'une éthique de la justice: afin d'éviter toute exploitation des populations, il est nécessaire de répondre aux besoins et aux priorités de santé des pays hôtes⁵. Si l'on confronte ce dernier argument au précédent, on constate une double opposition. D'une part, entre deux approches des variables entre populations, l'une plus restrictive, l'autre résolument extensive. D'autre part, entre deux conceptions de l'exploitation: d'un côté on affirme « appuyons-nous sur les connaissances acquises au Nord pour en faire bénéficier le Sud », de l'autre, on dit « évitons de mener des essais cliniques sur des populations hôtes avec des traitements qui ne leur seraient pas adaptés ».

4. Examen d'arguments défavorables aux essais contre placebo

4.1. Confusion entre incertitude clinique et niveau local de soins

Certains ont souligné que l'incertitude clinique, qui justifierait un essai contre placebo, est confondue avec le niveau local de soins. Autrement dit, on passerait d'une exigence relevant

⁵ CIOMS, Lignes directrices 3 et 10.

de l'éthique de la recherche scientifique à une contrainte économique, c'est-à-dire d'un argument normatif à un argument factuel (M. Angell).

Cet argument procède d'exigences relatives à la fois à la protection des personnes et à la justice. En effet, il repose sur la conception selon laquelle l'intervention à l'efficacité avérée doit être rendue disponible partout, y compris dans les essais qui visent à trouver des solutions locales plus compatibles avec les ressources financières et la logistique des pays aux ressources plus faibles, car on doit donner aux sujets un traitement conforme aux données scientifiques courantes, particulièrement si ces sujets sont atteints d'une pathologie grave. Cet impératif éthique ne peut céder devant une contrainte économique.

On peut objecter à cet argument qu'une incertitude scientifique existe néanmoins : en l'occurrence un régime plus court que celui dont l'efficacité a été démontrée sera-t-il également efficace, et en quoi consistera-t-il précisément ? Cependant, cette incertitude ne justifie pas pour autant l'utilisation du placebo dans des essais portant sur une pathologie grave car, même s'il n'existe pas d'intervention au niveau local, l'impératif éthique de protection des personnes doit être respecté.

4.2. Dépendance servile par rapport à la méthodologie des essais

Certains ont souligné que les essais contre placebo montrent une dépendance servile par rapport aux modalités de conduite des essais. Or ils estiment qu'il faudrait faire preuve d'inventivité et surtout mieux exploiter les données déjà rassemblées. Dans cet esprit, ils soulignent que donner le traitement n'empêche pas l'évaluation de points secondaires importants. (Greco, Lurie et Wolfe). L'argument de la qualité de la recherche rejoint alors l'argument éthique de la protection des personnes.

4.3. Inversion entre protection des personnes et intérêt des chercheurs

Au nom de l'éthique de la protection des personnes individuelles, certains ont estimé qu'il n'est pas éthique de donner un traitement notoirement inférieur à celui qui est disponible, particulièrement à des malades atteints d'une affection grave. Les chercheurs sont alors coupables de donner délibérément un traitement inférieur à certains participants. Ces critiques montrent qu'une inversion des priorités se produit ici : la protection des sujets cède le pas devant l'intérêt des chercheurs, c'est-à-dire l'obtention d'une réponse rapide et non ambiguë. Or, rappellent-ils, selon la *Déclaration d'Helsinki*, 5, les intérêts de la science et de la société ne peuvent jamais prévaloir sur le bien-être des participants à la recherche. Face à ce conflit d'intérêts, ils estiment que le consentement éclairé et l'approbation par un comité d'éthique s'avèrent insuffisants.

Il faut nuancer ici en rappelant que l'obtention d'une réponse rapide et non ambiguë peut être commandée par une préoccupation éthique pour les personnes et les communautés. Il reste que lorsqu'il s'agit d'une pathologie lourde, l'exigence d'une telle réponse ne peut être satisfaite au détriment des autres impératifs éthiques liés à la protection des personnes et au refus de l'exploitation des populations vulnérables.

Cependant, ce n'est pas par hasard que le consentement et les comités d'éthique sont invoqués. En effet, on doit se demander si la controverse relative aux essais contre placebo ne révèle pas une évolution de l'éthique des essais. L'obligation de faire primer le bien-être des participants sur les intérêts de la science et de la société de même que l'obligation pour le

médecin de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne⁶ relèvent d'une éthique déontologique, c'est-à-dire d'une éthique qui définit les devoirs du médecin et du chercheur et qui place au premier rang leur nécessaire bienfaisance. Par contre, l'invocation du consentement et des comités d'éthique situe les questions dans une optique contractuelle : ce qui est accepté par une personne bien informée (mais l'est-elle si bien ?) et par un comité d'éthique peut être réalisé. Certes, il est dit et répété que le consentement des individus ne justifie pas toutes les recherches. Mais l'impérialisme éthique est à ce point redouté qu'on ne trouve guère d'argumentation symétrique pour ce qui concerne les comités. Le CIOMS pose à cet égard que les protocoles sponsorisés par le Nord pour être réalisés au Sud doivent être évalués au Nord selon les mêmes critères que ceux qui seraient appliqués pour une recherche se déroulant au Nord, et que les comités du Sud ont à examiner si cette recherche correspond aux besoins et aux priorités sanitaires de leur pays. Cette obligation se modalise cependant différemment selon que le pays hôte est en mesure ou non de procéder à un examen éthique indépendant. S'il l'est, les comités des deux pays peuvent s'entendre pour se répartir la tâche, étant entendu que le comité du pays hôte sera davantage à même de mener un examen éthique détaillé grâce à sa connaissance des valeurs culturelles et morales de la communauté dans laquelle la recherche sera réalisée ; dès lors le comité du pays du Nord pourra se limiter à contrôler si les critères éthiques généraux sont respectés⁷. Cependant, il faut toujours se demander, me semble-t-il, si l'acceptation par un comité local n'est pas parfois et même souvent le résultat de contraintes multiples et indues.

Conclusions

1. On ne peut isoler les considérations méthodologiques (relevant de l'éthique de la recherche) des considérations relatives à la protection des personnes et à la justice.
2. Les quelques exemples qui ont été examinés montrent que chaque argument doit être analysé en profondeur pour en saisir les tenants et les aboutissants.
3. Ces exemples montrent aussi qu'il faut être particulièrement vigilant pour repérer les passages du fait à la norme, et qu'il faut apprécier ceux-ci soigneusement afin de voir s'ils peuvent être compatibles avec la protection des personnes et la justice.

Plus précisément, on peut faire trois remarques encore :

4. Il est nécessaire de se montrer à la fois inventif et rigoureux en matière de méthodologie.
5. Il importe de développer la réflexion sur les comités d'éthique de façon à préciser la teneur de leur examen (objet et critères), leur composition, leur autonomie réelle.
6. Les notions de « besoins et prioritaires sanitaires des pays hôtes », de « mise à disposition raisonnable » et de « niveaux de soins » demandent à être approfondies. A l'égard de ces deux dernières, l'exemple de certains pays hôtes (Brésil, Thaïlande, Afrique du Sud notamment) est éclairant car il montre que le niveau de soins local a été amélioré par des actions conjuguant la volonté politique, l'action législative, les actions de la société civile, des ONG, les financements externes, etc.

⁶ DoH, 5 et 10.

⁷ CIOMS, Commentaire de la Ligne directrice 3.