

## Sida : éthique et investigation scientifique sur l'être humain.

R. Guedj

Comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD.  
Comité scientifique et médical de Sidaction.

Université de Nice Sophia-Antipolis. Laboratoire de chimie des molécules bioactives et aromes. UMR 6001 CNRS. SA- Avenue de Valrose 08 Nice cedex 2, France.  
Tél. : (33) (0)4 93 01 84 71; fax : (33) (0)4 93 01 84 71; e-mail: guedj@unice.fr

Manuscrit n° 3108-c. "Éthique". Reçu le 27 août 2007. Accepté le 11 septembre 2007.

**Summary: Aids: ethics and scientific investigation on human being.**

*The experimentation on human being of one or several therapeutic molecules discovered in laboratory, is necessary and important because it helps to find new treatments or new diagnostic methods. But, it presents serious ethical problems. In this article we are analysing the example of the HIV infection. We are succinctly describing the research methods in laboratory for therapeutic molecules, first the experimentation on animals and then on human being in clinical trials. We will then try to show, with several examples, how during these last 25 years of HIV infection, the research of new molecules has not always respected the ethical rules set out in Helsinki declaration, "Code de la santé publique" or "Guide de bonnes pratiques cliniques-ICH" etc. We are discussing here the way to avoid these irregularities.*

**Résumé:**

*L'expérimentation sur l'être humain, d'une ou plusieurs nouvelles molécules thérapeutiques issues de la recherche en laboratoire, est indispensable puisqu'elle contribue à la mise au point de nouveaux traitements ou de nouvelles méthodes de diagnostic. Elle n'est pas cependant sans poser de réels problèmes éthiques. Nous tenterons ici de les analyser en prenant comme exemple l'infection due au VIH (sida), qui, malgré sa singularité, est exemplaire, dans la mesure où les problèmes éthiques qu'elle soulève sont certes exacerbés, mais très illustratifs des impératifs éthiques liés aux essais thérapeutiques.*

**experimentation  
human being  
ethics  
HIV  
therapeutic molecules  
placebo**

**expérimentation  
être humain  
éthique  
VIH  
molécules thérapeutiques  
placebo**

### Introduction.

Nous nous attacherons, par souci de pragmatisme, à limiter notre propos à l'expérimentation sur l'être humain, d'une ou plusieurs nouvelles molécules thérapeutiques issues de la recherche en laboratoire. Nous prendrons comme exemple l'infection à VIH (sida), qui nous apparaît comme un modèle exemplaire pour illustrer à quel point le VIH fut un révélateur de la nécessité de faire converger l'éthique et la rigueur scientifique lors de l'investigation sur l'être humain. Il ne nous semble pas inutile pour situer le contexte scientifique, de décrire dans un premier temps, aussi brièvement que possible, les méthodes utilisées au laboratoire pour concevoir de nouvelles molécules et qui précèdent l'essai thérapeutique. Il s'agit d'une recherche *in vitro* aux méthodologies très rigoureuses, mais aussi d'une recherche sur l'animal pour lequel un consensus n'est pas clairement établi. Dans un second temps, nous aborderons les problèmes éthiques à la lumière d'exemples puisés dans l'histoire récente du VIH au cours de ces 25 années.

### Méthodes de recherche au laboratoire de molécules actives

Toute recherche sur les antiviraux consiste, sur la base des interactions cellule-virus, à concevoir des molécules pour

tenter d'inhiber une ou plusieurs étapes du cycle de réplication (multiplication), ici du VIH, à savoir : la pénétration du virus dans la cellule, les différentes étapes de la lecture de son message génétique, la fabrication d'un nouveau virion, et l'expulsion de ce dernier vers d'autres cellules qui seront alors infectées.

Très approximativement, on peut citer trois techniques couramment utilisées pour découvrir de nouveaux principes actifs.

#### Le criblage à l'aveugle

On dispose de tests biologiques, cellulaires, enzymatiques... souvent automatisés qui ciblent tel ou tel fragment du virus ou des partenaires cellulaires qu'utilise l'élément pathogène. Des centaines, voire des milliers de molécules, sont ainsi testées « à l'aveugle » ; à l'heure actuelle, ce type de recherche reste le plus performant, malgré son aspect aléatoire. C'est dans ce contexte que se situe la recherche de nouveaux principes actifs extraits des substances naturelles en milieu terrestre et marin, en s'appuyant sur le bio-guidage qui n'est rien d'autre qu'un test adapté à la cible étudiée.

Les thérapies traditionnelles peuvent aussi servir de support dans la recherche de nouvelles molécules, sous réserve de les coupler à une démarche scientifique rigoureuse. Se pose déjà à ce niveau un questionnement éthique qui sort du cadre de notre exposé et qui concerne les problèmes associés au « piratage » des substances naturelles des pays en voie de dévelop-

pement, des retombées régionales de possibles découvertes, de la valorisation des résultats, etc.

C'est par cette méthode que des molécules majeures dans le traitement de l'infection par le VIH ont été découvertes; citons l'AZT, la névirapine, l'éfavirenz, la delavirdine...

### Le criblage orienté

Disposant d'une molécule « leader » (tête de file), on réalise sur cette dernière des modifications chimiques, ce que F. JACOB (prix Nobel de médecine en 1965) aurait appelé, sans connotation péjorative, du « bricolage moléculaire ». Il s'agit d'augmenter l'indice de sélectivité, c'est-à-dire d'accroître l'activité (capacité à empêcher la multiplication du virus) tout en diminuant la toxicité. Une molécule thérapeutique est toujours le résultat d'un compromis entre l'efficacité attendue et la toxicité. Activité et toxicité sont les éléments clefs qui imposent des règles éthiques dans toute évaluation thérapeutique d'une molécule.

Il n'est pas inutile de rappeler que ces molécules doivent respecter plusieurs contraintes sévères (propriétés non mutagènes, produits économiquement abordables...). En particulier, elles doivent obéir à la règle dite des 3S : sélectivité, solubilité, stabilité. Un exemple parmi tant d'autres, l'absence dans certains pays d'Afrique d'appareils frigorifiques rend difficile l'emploi de molécules peu stables à température ambiante. Des molécules orientées contre le VIH, comme les ddI, d4T, ténofovir, 3TC... mises au point, grâce à cette technique, confirment l'intérêt d'une telle approche.

### Conception par modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est un outil informatique puissant d'investigation; elle permet à partir d'une cible bien définie, dont la structure tridimensionnelle a été décrite par cristallographie aux RX, de dessiner des inhibiteurs capables d'établir des liaisons avec les zones de la cible. Appliquée à la recherche des médicaments anti-VIH, cette méthode a donné des résultats spectaculaires avec la découverte des inhibiteurs de fusion mais surtout des anti-protéases. Cette dernière découverte a conduit en 1996 à une véritable révolution des concepts thérapeutiques dans la prise en charge des patients VIH+.

### Recherche sur l'animal

Les essais sur l'animal vont de la souris jusqu'au macaque, les buts recherchés étant multiples et variés; par exemple les souris « scids », c'est-à-dire des souris dont le système immunitaire a été modifié et « humanisé » servent à tester vaccins et molécules thérapeutiques orientés contre le VIH. Les modèles animaux sont imparfaits pour l'étude des infections lentivirales dans la mesure où ils ne reproduisent pas la maladie humaine. Les modèles simien et félin sont très utilisés, surtout dans le domaine de la recherche vaccinale.

L'expérimentation animale qui s'attache surtout à évaluer la toxicité des molécules est loin d'être consensuelle, dans la mesure où elle n'est pas très représentative de la toxicité chez l'humain. Selon de nombreux experts, aucune espèce n'est un modèle biologique fiable pour une autre espèce, en raison des différences génétiques existant d'une espèce à l'autre. De plus l'expérimentation animale coûte cher et dure longtemps; on estime que pour tester la toxicité de 30 000 substances, il faudra 40 ans, près de 3 milliards de dollars et 13 millions d'animaux. Se posent ainsi des problèmes à la fois éthiques et scientifiques dont une réponse partielle peut-être apportée par les puces à ADN qui permettraient d'évaluer la toxicité

d'un produit en étudiant son interaction avec les gènes des cellules.

Pour conclure sur tout ce travail en amont des essais cliniques, il est important de signaler l'aspect pluridisciplinaire que cette méthodologie implique. Chimistes de synthèse, chimistes théoriciens, virologues, pharmacologues, immunologues, cristallographes, biologistes, tous concourent et pas toujours avec succès à la mise au point de molécules qui devront ensuite passer au crible de l'expérimentation humaine. Cette démarche scientifique rigoureuse et nécessaire est une garantie contre les abus d'essais cliniques quelquefois répétitifs et inutiles; elle est une condition indispensable et un préalable à toute investigation humaine et c'est bien évidemment l'une des toutes premières règles éthiques qui s'impose : une molécule qui ne satisfait pas aux impératifs d'une expérimentation *in vitro* (cellulaire, enzymatique...) et sur l'animal ne doit en aucune façon être testée sur l'homme. Est-ce toujours le cas ?

### La recherche clinique et essais thérapeutiques

Les essais cliniques jouent un rôle fondamental dans la recherche médicale puisqu'ils contribuent à la mise au point de nouveaux traitements ou de nouvelles méthodes de diagnostic. Dans une politique de santé clairement affichée, ils sont donc indispensables sous réserve d'une cohérence scientifique et d'une méthodologie qui prend en compte les problèmes éthiques. L'éthique de l'intervention en recherche médicale concerne aussi bien les essais cliniques que la recherche en épidémiologie et en physiopathologie. Nous rappellerons que la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le *promoteur* tandis que la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les *investigateurs*.

Soulignons tout d'abord qu'un essai clinique s'appuie sur une méthode statistique qui donne une réponse globale et non individualisée à une question précise portant sur l'évaluation d'une ou plusieurs molécules. Elle est donc à la fois nécessaire pour satisfaire à des critères d'objectivité, mais insuffisante puisqu'elle ne prend pas en compte les réponses individualisées. La tendance actuelle est de doubler cette approche statistique d'une recherche « personnalisée » désignée par STP (suivi thérapeutique pharmacologique) qui prend en compte les différences métaboliques liées aux différences génétiques entre les patients.

Un essai clinique se déroule en quatre phases :

La phase 1 : c'est une phase dite de « tolérance » qui est réalisée sur un nombre réduit de patients ou de volontaires sains et dont le but consiste à obtenir essentiellement des informations sur la toxicité.

La phase 2 : l'étude cherche à obtenir les premières indications sur l'efficacité de la ou des molécules, sur leur métabolisme et sur les doses à administrer. Les phases 1 et 2 sont souvent regroupées.

La phase 3 : elle est communément appelée « essai thérapeutique contrôlé ». C'est l'étape cruciale de l'évaluation du nouveau traitement. Elle implique à la fois la randomisation (tirage au sort du groupe placebo et non-placebo) et des études en double aveugle (le traitement n'est connu, en principe, ni du médecin, ni du malade). Dans le cas d'un essai comparatif, placebo et non-placebo sont remplacés par molécule de référence et molécule nouvelle (exemple : ddI *versus* AZT, lorsqu'on veut comparer les performances thérapeutiques

supposées non connues de la ddI par rapport à celles de l'AZT connues). L'essai, qui peut comporter plusieurs bras, concerne souvent un grand nombre de patients et dans la plupart des cas est multicentrique avec plusieurs centres hospitaliers d'un même pays ou de pays différents.

La phase 4 : C'est la mise sur le marché du nouveau traitement qui a reçu de la part des agences du médicament les autorisations nécessaires à son exploitation (ATU – autorisation provisoire – AMM – autorisation de mise sur le marché).

Dix ans peuvent s'écouler entre le début des travaux sur une molécule et son exploitation. Pour l'AZT, première molécule anti-VIH, les délais ont été considérablement réduits (18 mois) en raison de la gravité de l'épidémie qui nécessitait des réponses thérapeutiques urgentes.

## Problèmes éthiques et méthodologie d'investigation humaine

La méthode scientifique décrite succinctement ci-dessus soulève des problèmes éthiques considérables, car il n'y a malheureusement pas toujours convergence entre rigueur scientifique et éthique. Toute la difficulté consiste à trouver un juste équilibre entre la nécessité d'une rigueur scientifique exemplaire lors d'un essai clinique (ce qui est déjà en soi le respect de règles éthiques) et les problèmes éthiques liés à la recherche en expérimentation humaine. En effet, d'un point de vue strictement scientifique, et si nous oublions quelques instants la bioéthique, l'efficacité ou la non-efficacité d'une molécule testée ne peut clairement être appréciée que si elle est comparée à un placebo lequel est rarement compatible avec l'éthique.

Prenons un exemple parmi tant d'autres : l'essai concorde qui aura fait couler beaucoup d'encre. Fixons le contexte; nous sommes à la fin des années 80, en pleine extension de l'épidémie du sida; en dehors de l'AZT, aucune molécule thérapeutique n'est disponible, pire, l'intérêt des anti-rétroviraux est fortement discuté, voire contesté. Les autorités médicales française (ANRS, agence nationale sur le sida) et britannique (MRC, medical research council) lancent un essai de grande ampleur, dénommé Concorde, sur 5 000 patients (groupe placebo compris) et sur une durée de 3 ans. Cet essai, qui s'appuyait sur une méthodologie statistique, avait donc la puissance du nombre, de la durée et était exemplaire sur le plan scientifique. Il fut ouvert, présenté au congrès International sur le sida à Berlin en 1993 et a laissé dans le monde un goût d'amertume car on avait alors pris conscience de l'effet limité à long terme de la monothérapie par l'AZT. La rigueur scientifique de l'essai ne laissait aucune ambiguïté quant aux résultats, même si ces derniers étaient globalement négatifs. Qu'en était-il de l'éthique? Dans la mesure où les résultats étaient négatifs, *a posteriori* nous pouvions dire que le statut des patients (placebo ou non-placebo) n'avait aucune incidence sur l'évolution de la maladie; en revanche, si ces résultats avaient été positifs, il est clair que le groupe placebo aurait été un groupe sacrifié. Il y avait dans ce cas une dichotomie totale entre les impératifs scientifiques et ceux qui sont associés à la bioéthique. De fait, le placebo, sur lequel nous reviendrons, est au centre des préoccupations éthiques.

De très nombreux textes officiels considérés comme des textes de référence traitent de ces sujets; pour mémoire et sans prétendre à l'exhaustivité, nous en citerons huit (1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13). Quant aux contributions sur la réflexion éthique, elles sont particulièrement nombreuses, de qualité quelquefois discutables; la recherche en bioéthique est difficile car elle

implique non seulement une collaboration interdisciplinaire et multiculturelle, mais aussi des compétences, une expérience et un vécu dans un large domaine de la recherche médicale. Nous en citerons quatre (9, 11, 12, 13), sans être, là non plus, préoccupé par une recherche bibliographique aussi complète que possible; elles nous semblent cerner au plus près les problèmes qui nous préoccupent.

De ces textes officiels et non officiels émanent quelques principes et idées directrices d'éthique devant guider toute investigation sur l'être humain. Le fondement éthique qui régit tout essai thérapeutique peut être emprunté à un rapport du Comité consultatif national d'éthique français : « Chercher à connaître scientifiquement l'être humain est un bien, mais cela ne peut se faire au prix de la justice, de la sécurité ou de l'autonomie des personnes. » (6)

La bioéthique n'est en fait rien d'autre que la promotion du respect de la personne humaine

Déjà Pierre-Charles BONGRAND (3), dès 1905, avait tracé les grandes lignes d'une éthique dans l'expérimentation humaine, après que Claude BERNARD (1813-1878) et PASTEUR (1822-1895) eurent imposé l'idée d'une médecine scientifique et expérimentale. Il déplore les expériences faites sur les femmes et enfants, les pauvres et mourants, mais admet – reflétant l'opinion de l'époque – l'expérimentation sur les arriérés mentaux, les condamnés à mort, en échange d'une commutation de peine, sur les bagnards, au motif qu'il vaut mieux que ces vies perdues, puissent servir!!! Mais, et ce sont les prémisses de la formation des comités d'éthique, l'expérimentation humaine nécessaire doit être sous le contrôle d'une commission scientifique et non de l'expérimentateur isolé. Il souhaite, bien que cette idée soit à l'époque vivement combattue, l'établissement d'un contrat entre le sujet et l'expérimentateur, esquisse du consentement éclairé.

Entre le début du XX<sup>e</sup> siècle et la fin de la seconde guerre mondiale, l'éthique n'est pas une préoccupation et le pire est atteint avec les pseudos médecins nazis et leurs expérimentations sur une partie de la population, surtout juive, des camps de concentration. Un effort de réflexion éthique considérable s'est fait jour depuis la fin de la seconde guerre mondiale. En France, en particulier, la loi de 1988 autorise l'investigation biomédicale, mais conditionne les essais à deux exigences :

### Le consentement des sujets de recherche ou consentement éclairé

Le texte doit être écrit et l'investigateur doit mentionner :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme;
- l'avis du comité d'éthique.

Aucun acte médical ne peut être pratiqué sans le consentement du patient. Qu'en est-il si la personne est dans l'impossibilité de prendre des décisions en faisant abstraction de la vie familiale, communautaire ou sociale ?

### L'avis du comité d'éthique

Tout investigateur doit soumettre son projet en France à un comité désigné par l'acronyme CCPPRB (comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale) et remplacé depuis la loi de juin 2006 par le CPP (Comité de protection des personnes). Le comité d'éthique élabore son avis selon trois grands principes :

- le principe du respect de la personne considérée comme une fin et non comme un moyen;
- le principe de bienfaisance (d'abord ne pas nuire);

– le principe de justice exprimé ainsi par l’OMS : nul ne devrait expérimenter chez les autres ce qu’il ne veut pas expérimenter chez soi.

Ainsi, sont pris en compte non seulement la dimension éthique dans la recherche biomédicale, mais aussi le pouvoir d’intervention de la médecine et des sciences sur l’homme ainsi que le « non-savoir » *a priori* quant aux effets produits ; il faut ajouter les principes de la responsabilité éthique de la recherche clinique : la recherche bénéficie aux participants et les résultats attendus sont utilisables par la communauté qui a participé à la recherche.

## Éthique et pratique.

Le problème est le suivant : comment définir de bonnes pratiques qui limitent autant que faire se peut les « dérives » observés entre les principes énoncés ci-dessus et leurs applications sur le « terrain ».

Quelques exemples récents « d’abus de pouvoir médical et d’échecs prévisibles » dans la prise en charge des patients VIH+.

### Utilisation de l’imuthiol

À la fin des années 80, bien que ce composé ne présente aucune activité antivirale *in vitro*, il est expérimenté sur des patients VIH+, à grande échelle en France, et à grand renfort de publicité, dans de nombreux hôpitaux. On utilise donc pour neutraliser une infection virale une substance dépourvue de la moindre propriété antivirale sous prétexte qu’elle possède des propriétés dites « immunomodulatrices » (sic), dont on attend, toujours en vain, une définition scientifique et qui, en réalité, semble recouvrir tout et rien à la fois.

Il ne fut constaté aucun gain thérapeutique.

### Utilisation de l’anti-sens GEM 91

Le GEM 91 est un produit dénommé anti-sens conçu dans le cadre d’une recherche en thérapie génique. C’est une longue séquence de nucléotides modifiés (c’est donc une très grosse molécule, 24 Mer, d’utilisation très délicate) censée bloquer un fragment du gène Gag du VIH ce qui devait avoir pour conséquence la neutralisation de la réplication de ce dernier. Qu’en était-il de la réalité ? D’abord, *in vitro* les propriétés antivirales du GEM 91 étaient assez aléatoires et peu reproductibles (!), ensuite et surtout le problème de sa vectorisation, c’est-à-dire de la possibilité de le rendre biodisponible pour qu’il puisse se fixer sur sa cible n’était (et n’est toujours) pas réglé. Il fut, malgré ces données *in vitro* peu encourageantes, expérimenté sur des patients VIH+, dans des conditions très difficiles d’utilisation de cathéters. Les résultats de l’essai clinique, présentés au congrès de l’ICAAC à San Francisco en 1995, furent négatifs.

### Utilisation de l’association AZT + d4T

L’AZT et le d4T sont deux molécules qui, prises séparément, possèdent de réelles propriétés anti-rétrovirales et sont largement utilisées dans le traitement de l’infection à VIH (le d4T est actuellement discuté, car il induit des effets secondaires importants comme la lipodystrophie). Il fut alors envisagé de les utiliser en association dans la mesure où le concept des combinaisons était, en 1996, bien validé. Malheureusement, *in vitro* ces deux molécules apparaissaient comme antagonistes et ne pouvaient de ce fait être associées. La combinaison fut néanmoins essayée sur des patients VIH+ au motif que les expériences réalisées *in vitro* ne traduisent pas la réalité du *in vivo*. Ceci est incontestable, mais cette proposition doit

se lire dans un sens très précis. Des résultats positifs *in vitro* ne conduisent pas nécessairement à un bénéfice thérapeutique *in vivo*, mais lorsque les expériences *in vitro* ne sont pas positives, il y a peu de chances qu’elles le soient *in vivo*. Toute recherche clinique, répétons-le, doit être précédée d’une recherche fondamentale, s’en inspirer et s’y conformer. Sans mettre en cause l’intérêt des protocoles cliniques, leur multiplication n’est pas à notre avis un gage de réussite.

Les deux mondes, celui de la recherche fondamentale et celui de la recherche clinique, souvent antagonistes, devraient cesser d’avoir des trajectoires parallèles pour concourir à une meilleure compréhension du monde vivant si complexe. La recherche fondamentale doit explorer toutes les pistes possibles avant que l’une d’entre elles, potentiellement la plus prometteuse, puisse être effectivement testée en clinique.

Les résultats de l’essai clinique furent négatifs et les patients furent, là aussi, objets d’étude et non, sujets d’étude.

### Utilisation de la cyclosporine dans le traitement de l’infection à VIH

C’est typiquement le cas d’abus de pouvoir, de manque de discernement et surtout du non-respect des règles les plus élémentaires en recherche médicale. De quoi s’agit-il ?

Souvenons-nous, nous sommes tout au début de l’épidémie du sida dans les années 1985-86, en pleine expansion de la pandémie. La bataille fait rage entre Français et Américains sur la paternité de la découverte du virus dénommé alors LAV/HTLV/III pour satisfaire tout le monde, tandis que le scandale du sang contaminé prend les dimensions d’un drame humain national. Sur le plan scientifique, l’origine virale du déficit immunitaire est fortement contestée, y compris par des scientifiques de renommée mondiale, dont un prix Nobel, K. MULLIS, découvreur de la PCR. Peu ou pas de molécules antivirales et tous virus confondus, les seules dont on pouvait faire état étaient l’acyclovir et l’idoxuridine. Bien entendu aucune molécule antirétrovirale (anti-VIH) n’existait puisque l’AZT date de 1987.

Il fut alors lancé à Paris un essai clinique et les résultats « positifs » ont été présentés, non pas devant une instance scientifique critique, comme c’est la règle incontournable, mais à grand renfort de publicité, devant un parterre de journalistes, en présence de la ministre de l’époque, censée garantir le sérieux de cette découverte miraculeuse, et de trois malheureux patients participant à l’essai. Les patients avaient été traités par de la cyclosporine A (CsA), molécule immunosuppressive bien connue, utilisée dans les greffes d’organes pour éviter le rejet, et ce pour neutraliser une maladie... immunosuppressive ! Triste épisode, triste pratique médicale, l’histoire du sida en est jonchée.

Les résultats négatifs étaient à la hauteur du « non-concept », mais plus grave encore fut le fait que toutes les instances scientifiques compétentes, chargées de passer au crible les données de l’essai, furent court-circuitées avec la complicité des autorités politiques au plus haut niveau et représentées par la ministre de la santé. Nous sommes dans une confusion totale où l’éthique a été bafouée dans le pays des droits de l’homme, et ce à tous les niveaux :

- absence de recherche en amont de l’essai clinique ;
- refus de l’expertise scientifique ;

– complicité avec les pouvoirs politique et médiatique.

*A contrario*, cet exemple peut servir à définir des règles éthiques simples liées à une recherche fondamentale rigoureuse, une acceptation de l’expertise indépendante et une communication médiatique sobre, suffisamment informative et non démagogique.

## Expérimentation dans les PED (Pays en voie de développement) : cas du tenofovir

Le tenofovir est une molécule récemment découverte dans le traitement de l'infection à VIH qui appartient à la famille des didéoxynucléosides au même titre que l'AZT, la ddI, le 3TC, le d4T, l'abacavir... Il renforce ainsi l'arsenal thérapeutique dans cette « course aux armements » engagée contre ce virus qui impose aux chercheurs une recherche permanente de nouvelles molécules du fait des phénomènes de résistance liés à la grande variabilité du VIH. Nul ne conteste l'intérêt de ce médicament qui a reçu toutes les autorisations d'utilisation dans le cas d'un traitement combiné. En revanche, il n'a nullement été conçu comme un vaccin thérapeutique et encore moins préventif.

Il fut récemment expérimenté en Afrique, en particulier au Cameroun à Douala dans des conditions particulièrement contestables. Il s'agissait de juger de l'efficacité de ce composé dans une stratégie de prévention précédant des relations sexuelles. Il fut donc testé sur deux groupes de prostituées, dont on connaît la vulnérabilité, l'un placebo et l'autre non-placebo. Le consentement éclairé a été, selon de très nombreux témoins, présenté dans sa version anglaise à cette population francophone soumise à l'essai. Le comité d'éthique avait donné un avis favorable sur le déroulement de l'essai.

Nous sommes donc dans une situation où en apparence les deux exigences imposées par l'éthique et citées plus haut sont respectées : – avis du comité d'éthique positif et consentement éclairé dûment signé. Et pourtant tout est contraire à l'éthique.

– pourquoi avoir choisi l'Afrique, quand on connaît le prix du médicament et les difficultés d'accès aux soins ; à l'évidence cet essai était destiné aux pays occidentaux ; pourquoi donc ne pas l'avoir mené dans ces pays ?

– comment imaginer qu'un tel produit pouvait être évalué dans une perspective vaccinale alors qu'il a été conçu pour être utilisé lors d'un traitement ;

– que penser du groupe placebo dans une cohorte vulnérable et à haut risque d'être infectée (ce qui fut le cas) dans la mesure où elle pouvait se considérer comme protégée.

La conclusion qui s'impose est que l'Afrique a été considérée ici comme une terre d'expérimentation clinique sans garantie de retombées thérapeutiques bénéfiques pour le ou les pays de ce continent qui se sont prêtés à l'essai.

Quelles leçons peut-on tirer de ces exemples qui sont loin d'être anecdotiques ou isolés comme on serait tenté de le croire ?

S'il est vrai que les échecs sont, comme dans toute démarche scientifique, inhérents à l'expérimentation humaine, ils ne sont pourtant acceptables et compris, que lorsque sont respectées par les investigateurs et le promoteur les exigences de qualité scientifique, de méthodologie et de discernement. Tel ne fut pas le cas dans les exemples pré-cités, la signature du consentement mutuel qui protègent ces derniers n'est pas une garantie d'une bonne recherche médicale. Sous prétexte d'urgence, les patients ont tous été ici utilisés comme des cobayes et ont payé un lourd tribut à une démarche scientifique inappropriée. Le capital confiance dans la relation patient-médecin a forcément été entamé et nous verrons comment cette relation a pu évoluer d'une manière exemplaire.

## Le placebo dans le VIH

La situation actuelle est très différente de celle que nous avons connue entre 1980 et 1996. L'année 1980 marque

le début de l'infection, 1996 est une année charnière, l'origine virale du déficit immunitaire est bien établie et nous vivons une véritable révolution dans les schémas thérapeutiques avec l'apparition de nouvelles drogues que sont les anti-protéases et la mise en place des multithérapies, la plus célèbre étant la trithérapie qui combine trois molécules appartenant à des classes pharmacologiques identiques ou différentes. Nous disposons actuellement de plus de 20 molécules et pourtant le traitement n'éradique pas la maladie ; pire, tout arrêt de traitement se traduit par un rebond de la charge virale, c'est-à-dire en fait par une aggravation de la maladie, et les échappements aux traitements ne sont pas rares. C'est donc une maladie infectieuse chronique qui nécessite la mise au point constante de nouvelles molécules pour contrarier les phénomènes de résistance dus à la variabilité du virus. C'est à ce niveau que se pose le problème du placebo qui a semble-t-il trouvé une solution satisfaisante puisqu'elle allie rigueur scientifique et bioéthique. La monothérapie anti-rétrovirale est globalement interdite, sauf dans les essais très préliminaires de développement de nouvelles molécules et dans certains essais cliniques contrôlés. Les essais de monothérapie brefs avec groupe placebo sont de très courte durée entre 7 et 28 jours, souvent suffisants pour avoir une bonne indication sur l'efficacité du produit à tester. Le placebo est quelquefois remplacé par un traitement de référence. On voit donc que le placebo, utilisé dans des conditions très précises, est acceptable bien que l'on ne mesure pas encore l'impact de ces essais de monothérapie brève (7-28 jours) sur l'apparition de mutations de résistance. D'autres démarches sont utilisées qui permettent de réduire au plus strict nécessaire la période de monothérapie et par conséquent d'empêcher l'apparition éventuelle de mutations de résistance.

À l'évidence, la maîtrise de nouvelles techniques et de molécules encore plus performantes peut atténuer l'acuité des problèmes éthiques.

## Éthique et communication scientifique

Nous laisserons volontairement de côté tout ce qui a trait aux brevets et à la protection des inventions liées au monde médical. Ils correspondent par définition à une non-communication et soulèvent de nombreuses interrogations sur le plan de la bioéthique au même titre que l'emploi des génériques, de leur fabrication en Inde, au Brésil, en Israël... qui méritent débat et développement particuliers.

Nous nous intéresserons, là aussi, à quelques exemples liant VIH et problèmes éthiques qui peuvent apparaître dans les échanges scientifiques entre scientifiques ou dans l'exploitation par les médias de résultats dits « sensationnels ».

### Présentation dans un congrès international d'une « nouvelle » molécule X : échanges entre scientifiques

Nous sommes au « XVI<sup>th</sup> International AIDS Conference » à Toronto en août 2006, un congrès qui rassemble plus de 20 000 participants venus du monde entier et devant débattre des problèmes tant scientifiques que sociologiques posés par le sida. On peut mesurer l'ampleur de la pandémie à travers deux chiffres édifiants : alors que 450 000 nouvelles personnes dans les pays en voie de développement débutaient chaque année une trithérapie entre 2003 et 2005, ce qui correspondait partiellement aux souhaits de l'OMS, on notait plus de 4 000 000, soit presque 10 fois plus, de nouvelles contaminations par an pendant cette même période, l'image, souvent reprise, d'une baignoire qu'on tenterait de vider en vain, puisqu'elle

se remplit presque dix fois plus vite qu'elle ne se vide, traduit bien la faillite actuelle de la prévention et d'une manière générale, l'étendue des dégâts. Dans ce contexte, chaque nouvelle avancée scientifique, la plus faible soit-elle est accueillie avec beaucoup d'intérêt. Parmi les nombreuses communications orales et par voie d'affiche, furent présentées, par un groupe de chercheurs, sept molécules dites prometteuses. L'une d'entre elles A, considérée comme une structure « leader » par les auteurs, présentait apparemment une réelle activité anti-virale et anti-CCR5 (CCR5 est un co-facteur cellulaire exprimé par des cellules que le virus utilise pour pénétrer dans la cellule et infecter cette dernière; l'inhibition de CCR5 est une voie de recherche intéressante en chimiothérapie antivirale).

Malheureusement, aucune indication n'était donnée quant à la formule chimique du composé A, et l'auteur interrogé sur cette question, fort gêné, refusa d'y répondre.

Une double question dès lors se pose. Quel est donc l'intérêt pour la communauté scientifique de ce type de présentation ? Comment les comités de lecture peuvent-ils accepter dans un congrès international d'une telle audience, des présentations de nouvelles molécules masquées par le sceau de la confidentialité et, bien sûr, non clairement authentifiées ? Une communication doit rester une communication, c'est-à-dire une contribution scientifique librement exprimée et appuyée sur des résultats aussi bien positifs que négatifs, mais rigoureusement contrôlés. Toute autre pratique est contraire à l'éthique scientifique.

## Présentation par les médias d'une nouvelle découverte

### 1<sup>er</sup> exemple

Nous sommes en 1998, deux équipes de chercheurs Américains, celle de J. SODROSVKY (Dana-Farber Institute de Boston) et celle de W. HENDRICKSON (Columbia University, New York) montrent que le virus utilise non seulement des récepteurs CD4 (ce qui était déjà bien connu) pour pénétrer dans la cellule mais aussi des co-facteurs cellulaires, CCR5 et CXCR4. Ce sont des résultats intéressants qui expliquent en particulier pourquoi certains patients génétiquement délé-tés d'une partie de CCR5 (D-32) étaient infectés sans être malades, le virus pouvant difficilement pénétrer à l'intérieur de la cellule dans ce cas de figure. Il s'agissait d'une contribution importante à la connaissance des mécanismes d'entrée du virus, mais qui en aucune façon n'avait, par exemple, le poids des travaux de David HO sur l'origine virale du déficit immunitaire ou des trithérapies.

Comment ceci a-t-il été traduit par la presse, dont le Monde, que nous sommes obligés de citer, pour bien signaler qu'il s'agit d'un journal présentant de sérieuses garanties quant au traitement de l'information, tout au moins sur ce type de sujet scientifique. Le 19 juin 1998, ce quotidien titrait en gros, en première page, « Sida : la découverte qui peut tout changer. \* Aux États-Unis, des chercheurs ont réussi à isoler la porte d'entrée du VIH dans les cellules sanguines. \* Les scientifiques pensent avoir trouvé le « défaut de la cuirasse du virus ». \* Ces travaux laissent espérer la mise au point de nouveaux médicaments et, surtout, d'un vaccin contre le sida. » Un long commentaire suivait, accompagné d'un dessin signé de Plantu et intitulé « Le talon d'HIV ».

Le désir, de marquer les esprits par du sensationnel, avait prévalu sur la retenue, surtout s'agissant d'une maladie implacable, où tout le monde et surtout les patients sont dans l'attente de découvertes pouvant changer le cours de leur vie. L'éthique, c'est aussi la réserve dans la transmission ou la vulgarisation d'un savoir. Ne pas nuire avec les mots.

### 2<sup>e</sup> exemple

Infiniment plus grave, aux conséquences souvent dramatiques, un journal à grand tirage au Maroc, daté du 23 janvier 2003, reproduit une déclaration d'un leader politique d'Afrique du Sud et qu'il semble reprendre à son compte :

« Ces médicaments (« dérivés d'herbes ») soulagent et ont peu d'effets secondaires contrairement aux anti-rétroviraux »

Un peu plus de trois ans nous sépare de cette période donc très récente où les autorités politiques d'Afrique du Sud, au plus haut niveau, n'hésitaient pas très officiellement (et n'hésitent toujours pas) – et l'on mesure le degré d'irresponsabilité – à affirmer que le sida n'avait rien à voir avec le virus VIH. Pas d'épidémie, pas de virus, pas de traitements, juste un peu d'herbe et tout ceci relayé par les médias. Nous sommes évidemment à mille lieux d'une quelconque préoccupation éthique, là les mots tuent.

### 3<sup>e</sup> exemple : les tradi-thérapies

Nous sommes au « XV<sup>th</sup> International AIDS Conference » en 2004 à Bangkok, un congrès réunissant près de 20 000 participants, toutes disciplines confondues, et, comme de coutume, fortement relayé par les médias du monde entier. Cette conférence mondiale avait vocation, comme celles qui ont lieu tous les deux ans, à s'ouvrir à toutes les réflexions. Pour la première fois, une session plénière était consacrée à la médecine traditionnelle sous la rubrique « Sida et maladies opportunistes ». Nous attendions des orateurs, venus de plusieurs continents, Afrique, Asie, Océanie, qu'ils fassent le point sur une pratique très largement répandue. En réalité, nous retournions quelque vingt ans en arrière, avec le concombre chinois ou autres mixtures censées avoir des vertus antivirales exceptionnelles. Les présentations étaient un mélange « savant » de vocabulaire pseudo-scientifique, et de résultats présentés comme « exemplaires » obtenus dans des pays décimés par le sida. Un discours idéologique, teinté de charlatanisme, remplaçait le discours scientifique; plus grave, une tribune était ainsi offerte à des orateurs dont la plupart dirigeaient des cliniques dispensant ce genre de traitement. L'accès aux traitements anti-rétroviraux, une des premières priorités, était ainsi rendu encore plus difficile par ces pratiques qui détournent de leur fonction les tradi-thérapies. Le respect des cultures ne doit en aucune façon occulter une règle éthique élémentaire énoncée ci-dessus : d'abord ne pas nuire. Les organisateurs du congrès ont failli à ce principe en planifiant ce type de symposium, par ailleurs fortement photographié, et dont on ne doute pas qu'il servira de faire-valoir en d'autres lieux.

## Les sentinelles de l'éthique.

**P**ourquoi avoir choisi le sida pour débattre sur l'investigation scientifique sur l'être humain ?

L'apparition en 1980 des premiers cas d'une maladie qui avait pratiquement disparu, la pneumocystose, et décelée par le CDC (*Center for disease control*) en Alabama aux États-Unis, a marqué le début de l'épidémie du sida. Cette épidémie doit se comprendre comme un défi dont on ne peut atténuer, ni la violence, ni la gravité, surtout dans les pays en voie de développement. Depuis cette date jusqu'à nos jours, de très nombreuses molécules potentiellement anti-VIH, ainsi que des préparations vaccinales ont été testées sur l'homme (patients et sujets sains) avec plus ou moins de bonheur. Il n'est pas inutile de rappeler le succès relatif des traitements depuis 1996, date des premières tri-thérapies, qui d'une certaine façon contiennent le virus sans l'éradiquer, pour ceux qui ont la chance d'accéder aux soins. Mais on peut aussi noter

l'échec de la prévention et la grande désillusion quant à la mise au point d'un vaccin qui se heurte à la très grande variabilité génétique du VIH et à d'autres difficultés liées principalement aux réponses inadaptées de notre système immunitaire.

Durant toute cette période, où l'essai clinique prend une place considérable, le sida a transformé profondément, non seulement la recherche sur l'éthique, mais aussi d'une certaine manière la société dans sa relation avec la médecine en général et les patients en particulier. C'est en ce sens que le sida est un bon « modèle » d'étude d'investigation scientifique sur l'être humain.

Le patient n'est plus passif, il devient acteur, aussi bien dans le choix des traitements médicaux, que dans celui de l'élaboration des protocoles. Lors du congrès de Toronto, en août 2006, précédemment cité, s'est tenu un symposium parallèle où le thème abordé s'attachait à esquisser l'histoire récente « médicale et scientifique » de ces 25 années de l'épidémie de l'infection par le VIH jusqu'à nos jours. Le but étant ensuite d'en tirer les leçons des échecs et réussites.

Le principal message de ce symposium est d'avoir souligné, l'intérêt majeur, source d'avancées scientifiques, de la confrontation, pas toujours très facile, entre les associations des patients et le monde médical (chercheurs, cliniciens et firmes pharmaceutiques). Cette confrontation fut à l'origine d'une rupture de deux parcours respectifs, parallèles, antagonistes et l'amorce d'une prise en charge conjointe des patients par eux-mêmes et par le monde médical. Les remerciements aux patients, dans tous les congrès VIH, des conférenciers rapportant des essais cliniques sont à cet égard très significatifs.

À n'en pas douter, il s'agit d'un changement de la relation patient/médecin qui a largement dépassé les frontières du VIH et qui s'inscrit parfaitement dans les principes de bioéthique définis précédemment. La Ligue internationale contre le cancer a organisé à son tour, mais bien plus tardivement, des états généraux des malades du cancer reprenant les mêmes principes d'une participation effective des patients en tant qu'acteurs dans le choix, en particulier, des protocoles, confortant ainsi le consentement éclairé comme un des piliers de l'éthique. Le sida a donc été un révélateur du dysfonctionnement; une véritable approche éthique dans le champ de la santé publique et plus particulièrement dans l'investigation scientifique sur l'être humain s'est alors imposée.

La vigilance du patient, quelquefois excessive, voire activiste, s'est invitée dans les débats des agences sanitaires et a renforcé ainsi l'indépendance des expertises, inhérente à l'éthique biomédicale.

L'épidémie de sida n'épargne aucun continent et a mis en relief la nécessité d'un changement profond de la relation entre les pays du Nord et du Sud; à la mondialisation de la maladie doit répondre une mondialisation de la solidarité ce qui implique, entre autres, que les PED ne doivent plus être considérés comme un champ d'expérimentation pour les pays du Nord.

La nécessité d'une mise en place d'observatoire sanitaire efficace (à l'image du CDC qui a décelé le sida), chargé de veiller à l'émergence de nouvelles maladies, s'est fait nettement ressentir depuis l'apparition du sida. On se souviendra qu'en France, en 1980, plus aucune équipe de recherche ne travaillait sur les rétrovirus. La réponse dans l'urgence à un problème n'est pas sans effet sur l'éthique, souvent alors sacrifiée au motif qu'il faut parer au plus pressé.

Dans cette accumulation d'essais thérapeutiques, les essais négatifs ou des effets secondaires non désirés sont souvent passés sous silence (encore très récemment les effets secon-

naires du trasytol – médicament prescrit avant une intervention médicale pour favoriser la coagulation – sur le rein et le coeur ont été masqués par la firme Bayer). La description des essais négatifs ou des effets secondaires est aussi une priorité de l'éthique dans l'expérimentation humaine. Le sida a été, là aussi, un révélateur de ce dysfonctionnement, on le doit encore à la vigilance des patients.

## Conclusion : éthique de la recherche, le consensus en crise ?

Dans une première rédaction, le paragraphe « les sentinelles de l'éthique » faisait figure de conclusion qui se voulait positive. Or, une étude, très récemment publiée (septembre 2006), coordonnée par l'Inserm depuis septembre 2005, qui engage évidemment ce grand organisme de recherche et d'autres organismes internationaux, révèle une « crise du consensus éthique de la recherche biomédicale ».

Cette étude, financée par l'Europe, a été réalisée par le premier réseau latino-américain-européen, Eulabor (pour *European and Latin American Ethical Regulation Systems of Biomedical Research*), composé de 8 partenaires, France, Allemagne, Espagne, Chili, Argentine, Mexique, Brésil, et Uruguay. Ce réseau qui a pour but d'étudier les enjeux éthiques actuels de la recherche biomédicale, a rendu un premier rapport dans lequel on peut lire « Nous sommes face à une crise du consensus éthique de la recherche biomédicale qui s'est mis en place, dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, à travers un certain nombre de déclarations internationales : code de Nuremberg en 1947, déclaration d'Helsinki en 1963... ».

Selon cette étude, les raisons de cette crise seraient multiples, on peut en citer deux :

– la première est liée au fait que certaines puissances industrielles se désengagent du principe d'éthique universelle liée aux droits de l'homme et réalisent dans des pays en développement des essais cliniques qui ne seraient pas autorisés chez eux;

– la seconde concerne le dysfonctionnement de deux pierres angulaires du consensus éthique : le consentement libre et éclairé des personnes et les comités d'éthique de la recherche biomédicale.

Ce rapport souligne néanmoins les grandes différences entre pays. En Europe et singulièrement en France, l'information, le recueil du consentement et son évaluation par les comités sont devenus surtout une démarche juridico-administrative. En revanche, dans certains pays latino-américains, comme le Brésil, le niveau d'exigence des comités est « notable, avec une participation active des représentants de la communauté ». À cet égard – et ceci est hors rapport, c'est nous qui le soulignons – nous pouvons rappeler que le Brésil, est souvent présenté comme une référence dans la lutte anti-VIH. : réponse précoce, dès 1983, à l'infection, respect des droits de l'homme, accès gratuit aux traitements (près de 170 000 patients sont traités actuellement), fabrication locale de nombreuses molécules anti-rétrovirales appelées improprement génériques... Cette étude indique aussi que l'un des facteurs permettant de rendre partiellement compte de cette crise réside dans le fait que « l'intérêt économique a primé de façon démesurée sur celui des scientifiques et celui des patients ». Elle souligne avec force que la notion de « conflits d'intérêts » est en elle-même anti-éthique. À ce propos, il est remarquable de constater que dans les essais cliniques VIH, l'investigateur est souvent à la fois promoteur et conseiller de la firme pharmaceutique participant à l'essai!!!

Plus grave, on observe aujourd'hui, note ce rapport, encore une « délocalisation de la recherche clinique à destination de pays où la protection des personnes est davantage précaire ». Alors que faire ? Redonner la parole aux patients, les considérer comme partenaires de la recherche, c'est-à-dire reprendre les points développés dans le paragraphe précédent, les « sentinelles de l'éthique ». Les auteurs de ce rapport rappellent la démarche en France des associations de patients VIH+ et soulignent qu'au Chili, dans un contexte très différent, les associations ont fait voter une loi garantissant des droits minimaux pour les malades, en termes d'accès aux soins, de confidentialité...

Cet article est dédié à ma fille Muriel, transfusée en 1985, infectée par le VIH et qui nous a quittée en 1993.

## Références bibliographiques

1. ANRS – *Charte d'éthique de la recherche dans les pays en voie de développement*, mai 2003.
2. Avis du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la commission européenne – *Aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement* » février 2003.
3. BONGRAND PC – *De l'expérimentation sur l'homme. Sa valeur scientifique et sa légitimité*, (thèse 1905).
4. Code de Nuremberg (1947,1949).
5. Code de la santé publique – Loi Huriet-Sérusclat (Décembre 1988).
6. Comité consultatif national d'éthique (CCNE) pour les sciences de la vie et de la santé – *Éthique et connaissance*, Paris, La documentation française, 1990, p. 74.
7. Déclaration d'Helsinki (1964, amendée par les - 29<sup>e</sup> Assemblée générale à Tokyo, octobre 1975; - 35<sup>e</sup> Assemblée générale, Venise, Octobre 1983; - 41<sup>e</sup> Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989; - 48<sup>e</sup> Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996; - 52<sup>e</sup> Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000.
8. Directive européenne 2001/20/CE – *Rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain*.
9. FAGOT-LARGEAULT A – Éthique de l'investigation scientifique sur l'être humain in *Université de tous les savoirs, Qu'est-ce que la vie ?* éditions Odile Jacob juin 2000.
10. Guide de bonnes pratiques cliniques-ICH (1996).
11. HIRSCH E – VIH-sida : éthique du soin, de la recherche et accès aux traitements. *Méd Sci*, 2003, **19**, 753-760.
12. LECOURT D – *Dictionnaire de la pensée médicale*, PUF, janvier 2004. 1270 pp.
13. LECOURT D – *D'Hippocrate au scanner*, [http://www.humanite.fr/2004-02-12\\_Tribune-libre\\_-D-Hippocrate-au-scanner](http://www.humanite.fr/2004-02-12_Tribune-libre_-D-Hippocrate-au-scanner)-Dominique-Lecourt.
14. ONU sida, OMS « *Orientations sur l'éthique et l'accès équitable au traitement et aux soins liés au VIH* ».