

Questions éthiques préalables à une recherche : exemple d'une étude sur la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant

Gonzague JOURDAIN ^{*}, Woottichai KHAMDUANG ^{**},
Vatthanaphone LATTHAPHASAVANG ^{***}

La distinction entre soin et recherche

La recherche clinique s'interroge sur ce qui influence la santé chez les êtres humains. Elle peut être observationnelle, se borner à décrire des phénomènes, ou interventionnelle, évaluer les conséquences d'une intervention sur le bien-être d'une population ou d'un groupe, mais dans tous les cas, elle implique des interactions avec des participants. Il importe donc d'envisager les possibles conséquences de ces interactions, immédiates ou futures, d'autant plus que le patient n'est pas la personne qui demande la recherche. Le plus fréquemment, c'est un médecin qui conçoit la recherche et propose d'y participer à une personne qui le contacte pour recevoir des soins et non pas pour être objet de recherche. En quelque sorte, le contrat de soins tacite entre le médecin et le patient est modifié. Pour ne pas tromper le patient, il est donc essentiel que le médecin explicite alors qu'il a aussi des objectifs de recherche. Il joue donc deux rôles différents : celui de médecin qui tente de prodiguer les meilleurs soins possibles pour améliorer la santé du patient (en fonction des connaissances actuelles de la médecine), et celui de chercheur qui essaye de répondre à une question scientifique non encore pleinement résolue dans le but ultime d'améliorer la connaissance de ce qui influe sur la santé.

Au début du XXI^e siècle, la biomédecine est de façon croissante fondée sur les résultats d'études cliniques, autrement dit d'expérimentation sur des patients qui ont démontré l'efficacité et l'efficience ¹ de tests diagnostiques, d'interventions prophylactiques ou thérapeutiques, ou d'explorations. C'est

* Épidémiologiste, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France.

** Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Thailand.

*** Médecin, Mahosot Hospital, Vientiane, Lao PDR.

1. Efficacité : apporte un bénéfice en termes de santé tel que prédéfini et évalué dans le cadre d'une étude clinique ; efficience d'une intervention : apporte une amélioration aux patients dans la vie réelle.

ce fondement scientifique qui garantit la crédibilité des systèmes de santé publique et en justifie le financement. Les recommandations formulées par les autorités de santé considérées comme les plus probantes doivent reposer sur des données issues de la mise en œuvre et de l'évaluation d'interventions. À défaut, l'analyse de données issues de l'observation de groupes sur une durée plus ou moins longue (dits cohortes) sont utilisées.

Cependant, dans de nombreuses situations, de telles données ne sont pas disponibles ou de qualité incertaine. Certaines recommandations ne reposent que sur des avis d'experts issus de leur expérience et/ou une lecture de la littérature scientifique sur un sujet donné plus ou moins exhaustive, et souvent un raisonnement physiopathologique reposant sur les connaissances actuelles. Mais ces avis comportent une part de subjectivité et d'incertitude. Dans ce cas, la question se pose de la conduite à tenir. Faut-il, peut-on questionner une pratique recommandée par des experts, qui apparaît utile en dépit de l'absence d'une preuve décisive ?

Est-il alors éthique de mettre en œuvre une étude clinique comparant le résultat de l'intervention recommandée à celui de l'absence de cette intervention, pour pouvoir conclure soit à son efficacité soit à sa futilité ? Par exemple, quand il s'agit d'étudier l'efficacité d'un médicament, on peut recourir à un essai clinique randomisé dit contrôlé, pour comparer les effets de l'administration de ce médicament : habituellement, deux groupes similaires de patients sont formés par tirage au sort (randomisation), l'un reçoit alors le médicament et l'autre quelque chose d'apparence similaire mais sans principe actif (placebo).

Cette question n'est pas spécifique d'un lieu ou d'une époque, mais survient dans un contexte particulier qui peut influencer la façon de considérer la question. Nous allons illustrer cette problématique de l'éthique dans la recherche en exposant notre cheminement sur un exemple précis, l'utilisation d'antiviraux pour la prévention de la transmission de la mère à l'enfant du virus de l'hépatite B en Asie du sud-est.

La prévention de la transmission du virus de l'hépatite B de la mère à l'enfant

257 millions de personnes dans le monde sont infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B (VHB)². L'hépatite C affecte 71 millions de personnes et les hépatites virales B et C ensemble représentaient la 7^{ème} cause de décès dans le monde en 2013³. Ces hépatites étaient la cause de 1,34 millions de décès en 2015 (plus que ceux associés au VIH) et ce nombre a augmenté de 22 % depuis 2000⁴. L'Asie est particulièrement affectée par cette pandémie. La transmission de la mère à l'enfant est la

2. World Health Organization, *Global Hepatitis Report 2017*.

3. Stanaway *et al.*, "The Global Burden of Viral Hepatitis from 1990 to 2013."

4. World Health Organization, *Global Hepatitis Report 2017*.

source principale des nouvelles infections par le virus de l'hépatite B en Asie⁵. L'OMS recommande l'immunisation universelle, c'est-à-dire que tous les enfants, que leur mère soit ou non reconnue comme infectée, doivent être immunisés contre le VHB, en commençant par une dose de vaccin administrée rapidement après la naissance. Cette stratégie a permis de réduire considérablement la prévalence du VHB, partout où elle a été mise en œuvre⁶. Chez les nourrissons nés de mère infectée, l'administration en plus du vaccin d'anticorps spécifiques (immunoglobulines anti HB) prélevés chez des personnes vaccinées et non infectées, est considérée comme efficace, bien que fondée sur d'anciennes études qui n'ont pas été conduites avec les standards de qualité actuels : l'amplitude de cette efficacité reste imprécise, en particulier lorsque la mère a une charge virale peu élevée. De ce fait et parce que cette intervention supplémentaire augmente le coût et la logistique des programmes (chaîne du froid), cette stratégie n'est pas universellement recommandée et n'est pas toujours prise en charge par les systèmes d'assurance de santé du pays.

En outre, malgré cette double intervention (vaccin + immunoglobulines), des transmissions du virus de l'hépatite B sont observées, presque exclusivement quand la mère a une charge virale très élevée. Pour cette raison, il a été proposé de prescrire un traitement antiviral anti-VHB pendant la fin de la grossesse et pendant les premières semaines suivant l'accouchement.

En 2015, aucune étude respectant les critères de qualité internationaux de mise en œuvre de la recherche clinique n'avait démontré clairement ni l'efficacité de cette approche, ni son innocuité (absence d'effets indésirables) pour la mère et l'enfant. Cette approche qui consiste à réduire la charge virale de la mère semble logique et ressemble à celle utilisée pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. De plus en plus de médecins prescrivent des antiviraux aux femmes enceintes infectées par le VHB, bien que cette prescription ne soit pas formellement approuvée par les autorités de santé qui régulent et contrôlent l'utilisation des médicaments, faute de preuve bien établie. De fait, une exposition, même de quelques mois, aux antiviraux pourrait entraîner chez la mère et l'enfant des effets fâcheux de gravité variable. Ces risques seraient à mettre en regard avec les bénéfices encore incertains de l'intervention. Ni la FDA (Food and Drug Administration) aux États Unis ni l'EMA (European Medicines Agency) en Europe n'ont enregistré cette indication pour un antiviral du fait de l'absence de données. Cependant, malgré l'insuffisance de données, les trois

5. *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection.*

6. POSUWAN N., NASAMON W., PATTARATIDA S.-N., RUJIPAT W., PREEYAPORN V., SIRAPA K., VIBOONSAK V. *et al.*, 2016, "The Success of a Universal Hepatitis B Immunization Program as Part of Thailand's EPI after 22 Years' Implementation," *PLoS One* 11, 3, March 3 (2016): e0150499. doi:10.1371/journal.pone.0150499.

principales associations pour l'étude des maladies hépatiques (APASL, EASL, AASLD⁷) recommandent, avec plus ou moins de force, le traitement prophylactique. Par exemple, l'AASLD, l'association américaine se fonde sur une méta-analyse rétrospective, dont elle reconnaît les limitations, et, s'abstient de donner des directives précises sur l'administration du traitement. Dans sa plus récente édition des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite B en 2015, l'OMS avait décidé de ne pas formuler de recommandations concernant l'utilisation d'antiviraux dans cette indication, en l'attente de preuves concluantes d'efficacité et d'innocuité⁸.

En résumé, la question qui se pose ou devrait se poser aux médecins, devant la diversité des opinions des experts, est de savoir s'il est bon d'exposer des femmes et des enfants à un traitement antiviral dont on ne connaît pas bien l'efficacité et la tolérance chez les individus. Pour répondre à cette question, une étude clinique apparaît donc nécessaire si on veut savoir si ce traitement prophylactique peut contribuer à prévenir la transmission du virus de l'hépatite B sans effets indésirables majeurs. Dans le cadre d'un comité d'éthique auquel est proposé le projet de recherche, comment se posent les questions ?

L'examen éthique du projet d'étude clinique expérimentale

Une première condition pour que la recherche soit éthique est qu'elle soit scientifiquement fondée, qu'il y ait une vraie question et que l'étude ait des chances d'aboutir à une réponse, qu'elle soit celle attendue ou non. Il faut d'abord convaincre le patient, potentiel participant, que la recherche est utile et qu'il existe de bonnes raisons pour l'entreprendre. D'autre part, il faut expliquer quels bénéfices peut en attendre le patient pour son compte personnel et si, dans le futur, les résultats ont des chances de servir à l'avenir à d'autres personnes dans la même situation qu'elle ou lui. Dans l'exemple choisi ici, l'investigateur est convaincu personnellement qu'une étude clinique peut permettre de formuler des recommandations claires et peut partager avec d'autres cette conviction.

L'investigateur devra aussi expliquer s'il y a un risque dans la recherche pour la personne qui s'est adressée à lui en tant que patient ou pour ses proches, voire son entourage, et de quelle nature. Dans l'exemple choisi, les connaissances issues de l'enregistrement systématique de l'issue de la grossesse chez des femmes qui ont pris le médicament pendant la grossesse⁹ étaient rassurantes, mais on ne peut pas complètement éliminer

-
7. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, American Association for the Study of Liver Diseases
 8. *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection.*
 9. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. "Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2014." Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, December 2014.

la possibilité qu'un traitement de ce type pendant la grossesse affecte le fœtus et l'enfant. Il devra aussi expliquer les bénéfices possibles pour le participant et/ou ses proches. La recherche est théoriquement une opportunité de faire progresser les connaissances et d'améliorer les soins dans le futur. Encore faut-il peser comparativement les bénéfices attendus et les risques évoqués.

Pour celui qui examine les aspects éthiques d'une recherche comme la recherche clinique, une bonne méthode est d'essayer de « se mettre à la place » du participant et de se demander si on accepterait de participer à une telle recherche : cela revient à considérer « l'autre comme soi ». Dans notre exemple, sans traitement, la mère risque de transmettre le virus à l'enfant. En l'état des connaissances actuelles, puisque l'efficacité du traitement n'a pas été démontrée, il n'est pas certain que le traitement de la mère diminue ce risque.

Enfin, il faut pouvoir résumer et expliquer les questions scientifiques posées par la mise en place du traitement à la patiente pour qu'elle puisse faire ce qui s'appelle un choix éclairé, c'est-à-dire un choix après avoir compris les données du problème, ce qui suppose de recevoir des explications adaptées (voir ci-dessus, le chapitre sur le consentement éclairé). Une façon de parvenir à une formulation simple des explications est de parler de l'étude et de tenter d'en expliquer les détails importants avec une personne qui n'est pas un professionnel de santé. Quand une organisation a établi un conseil de communauté (*Community Advisory Board*), ce type d'échanges est naturel et institutionnalisé. Dans le cas où la recherche implique des personnes de culture différente, cela devient essentiel pour débusquer les ambiguïtés et contresens qui abondent dans les rapports interculturels, notamment du fait que les notions, même apparemment traduites, peuvent avoir des significations différentes.

L'examen de conscience du chercheur

L'investigateur est un être humain, pas seulement un être raisonnable. Il/elle devra aussi s'interroger sur les motivations qui le/la poussent à entreprendre la recherche. A-t-il/elle un intérêt personnel (qu'il soit financier ou pas, par exemple en termes d'avancement universitaire ou professionnel) à ce que la recherche soit conduite d'une certaine manière ou qu'un résultat particulier soit obtenu ? L'organisation à laquelle appartient l'investigateur peut aussi influencer la façon dont une question scientifique est posée et comment elle peut être étudiée. Ces aspects peuvent être discutés avec le comité d'éthique de l'organisation de recherche à laquelle appartient l'investigateur.

Une autre question peut provenir du fait que la recherche peut être soutenue financièrement en grande partie par une organisation étrangère : y a-t-il des raisons pour les participants de penser qu'ils courent des risques

qui ne sont pas pris dans le pays d'où proviennent les fonds ? Les patients et l'investigateur peuvent s'interroger sur les motivations des responsables du programme de recherche. Qui bénéficiera finalement des résultats scientifiques ? Le pays d'origine des fonds ? Ou le pays où se déroule la recherche ? Dans le cas présent, avec plus de 100 millions de personnes infectées en Asie, il est logique de mener la recherche dans un pays de la région du Mékong, et le bénéfice attendu principal sera majoritairement pour la population des pays asiatiques. Encore faut-il que le traitement, une fois reconnu comme efficace et, on l'espère, bien toléré, soit disponible et accessible à la population dont sont issus les participants à l'étude.

Le cas particulier des femmes enceintes

Les femmes enceintes, les fœtus et les enfants sont considérés par certains textes éthiques et par la réglementation dans plusieurs pays, comme « vulnérables » ou fragiles et incapables de se défendre, requérant par conséquent des précautions supplémentaires pour leur protection lors de la mise en œuvre d'une recherche (par exemple, impossibilité pour le président du comité de prendre la décision d'approbation seul, pas d'exemption de consentement écrit possible). Dans notre cas, la question se pose aussi de savoir s'il est acceptable d'exposer la mère à des risques liés au traitement pour le bénéfice exclusif de l'enfant.

Conclusion

Ce récit n'avait pas la prétention d'aborder toutes les questions éthiques à poser et à se poser lors de la conception de l'étude d'une intervention de santé chez des êtres humains. Il existe des manuels qui présentent ces questions systématiquement. Nous espérons que l'exemple réel relaté ici pourra aider le lecteur à mener son propre cheminement et questionnement lors de la conception d'un essai clinique.

* * *

Comité d'éthique de la recherche
de l'université des sciences de la santé du Laos
Comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD



Les voies de l'éthique de la recherche au Laos et dans les pays du Mékong

Pour référencer cet ouvrage :

Moulin A.M., Oupathana B., Souphanthong M., Taverne B. (dir.) 2018. *Les voies de l'éthique de la recherche au Laos et dans les pays du Mékong - Santé, environnement, sociétés*. Comité d'éthique de la recherche de l'Université des sciences de la santé du Laos, Comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD. Marseille et Dakar, Éditions de l'IRD et L'Harmattan-Sénégal, 190 p.

Cet ouvrage peut être téléchargé gratuitement sur les sites des Éditions de l'IRD et de Horizon Pleins Textes, la base de ressources documentaires de l'IRD.

<http://www.editions.ird.fr/>

<http://www.documentation.ird.fr/>

Il peut être librement imprimé ou photocopié pour des usages non commerciaux.



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Les voies de l'éthique de la recherche au Laos et dans les pays du Mékong

Santé, environnement, sociétés

*Dirigé par Anne Marie MOULIN,
Bansa OUPATHANA, Manivanh SOUPHANTHONG
et Bernard TAVERNE*

Cet ouvrage est issu du colloque "Éthique de la recherche
pour le développement - Santé, environnement, sociétés",
qui s'est tenu à Vientiane, les 26 et 27 octobre 2015.

Il est publié à l'initiative conjointe du Comité d'éthique de la recherche
de l'Université des sciences de la santé du Laos
et du Comité consultatif de déontologie et d'éthique
de l'Institut de recherche pour le développement.

2018

