

Les difficultés du passage de la théorie à la pratique : l'exemple de la vitamine A

Un premier impératif de la recherche clinique semblerait *a priori* son application : la médecine doit soigner le malade. Cet axiome, apparemment simple, semble parfois se heurter à des difficultés imprévues. Le doyen de l'école de santé publique de l'université *Johns Hopkins* (Baltimore, MD, USA) décrit ainsi, de façon précise et chiffrée, celles qu'il rencontre, depuis une quinzaine d'années, pour faire transcrire en décisions nationales de santé des observations simples susceptibles de réduire massivement la mortalité infantile dans les pays sous-développés [1]. Les premiers obstacles ont été ceux qu'il a rencontrés dans le monde scientifique en présence de conclusions préexistantes. Il avait été envoyé en Indonésie dans le cadre d'une mission d'évaluation de la xérophtalmie*, considérée alors comme seule manifestation reconnue du déficit en vitamine A. Une recherche étalée sur trois ans lui faisait conclure que le déficit en vitamine A était en réalité, dans ces populations, un déterminant majeur de la mortalité infantile, une supplémentation pouvant réduire celle-ci d'environ 16 % (gain net: 1 000 000 de vies humaines, rien qu'en Indonésie). Ces conclusions, publiées dans un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1982, puis dans le journal britannique *Lancet* en 1983, furent considérées comme hors du sujet et n'eurent droit qu'au silence. Un nouvel essai, chiffré et accompagné d'une série témoin, fut publié en 1986 [2]. A ce moment commencèrent les objections concernant la méthodologie et, surtout, la pertinence éthique de l'essai : comment pouvait-on se permettre de ne traiter qu'une par-

tie de la population? Plusieurs autres essais, réalisés par différents auteurs, eurent cependant lieu dans les années suivantes : deux en Indonésie, deux en Inde, deux au Népal, deux enfin en Afrique, au Ghana et au Soudan. Les résultats furent tous concordants, démontrant des réductions de mortalité variant de 19 % à 54 % ; deux séries, non pas négatives, mais moins probantes (6 % seulement), s'expliquaient sans doute par une surveillance très attentive de la série témoin dont les résultats se trouvaient biaisés de ce fait. A ces observations concernant globalement la mortalité infantile vinrent ensuite s'ajouter une autre série d'observations concernant l'action spécifique de la supplémentation en vitamine A sur la rougeole, dont on sait qu'elle est en pays sous-développé une cause majeure de mortalité infantile. Ces observations, faites en 1987 [3] puis en 1990 [4] entraînaient enfin, à ce moment, la recommandation de l'OMS et de l'UNICEF d'un emploi très large dans le traitement de la rougeole. L'auteur devait d'ailleurs s'apercevoir à ce moment que la même observation avait été faite... dès 1932, sans entraîner aucune décision pratique !

La conclusion des études sur la vitamine A admise alors dans le monde scientifique, était donc que la xérophtalmie restait la manifestation majeure de l'avitaminose A, mais qu'au-delà des formes modérées connues comme le défaut de vision nocturne, existait tout un ensemble de formes mineures dont la traduction clinique était un risque accru de mortalité, d'anémie, une sensibilité aux infections, un défaut de croissance. Ces observations, faites à propos de la vitamine A, posent le problème de déficits similaires inapparents concernant d'autres oligoéléments.

Les conclusions étaient claires. Il semblait logique de les faire passer en décisions nationales dans les nombreux pays où on peut mettre en évidence un déficit alimentaire en vitamine A. Une carte très bien documentée montre que cela concerne largement la majorité des pays du Sud-Est et du Sud asiatique, certains pays du Moyen-Orient et la majorité de l'Afrique, sauf l'Afrique du Nord et l'Afrique du Sud. Les premières difficultés commencèrent en Asie, aucun pays ne voulant extrapoler à son propre pays des résultats obtenus ailleurs : ce qui avait été observé en Indonésie ne valant pas pour les Philippines, etc., partout était exigé un nouvel essai local. Il était hors de question qu'on utilise en Afrique des résultats obtenus en Asie. Et, au fur et à mesure que les résultats positifs s'accumulaient, se levait la question de leur éthique. Dans un cas de ce genre – et il n'est de loin pas le seul – où est la règle d'or de l'éthique? Sans essai, aucun enfant ne recevra de vitamine A, l'essai ne prive donc personne. Il peut bénéficier à 50 % des enfants tout de suite, à tous à terme. Aucun risque précis n'a pu être démontré. En présence de résultats établis, y a-t-il un temps où le fait même de procéder à un essai n'est plus éthiquement défendable?

D.L.

1. Sommer A. Clinical research and the human condition : moving from observation to practice. *Nat Med* 1997 ; 3 : 1061-3.
2. Sommer A, Tarwotjo I, Djunaodi E, West KP, Loeden AA, Tilden R, Malo L. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomized controlled community trial. *Lancet* 1986 ; 1 : 1169-73.
3. Barclay AJC, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles : a randomized trial. *Br Med J* 1987 ; 294 : 294-6.
4. Hussey GD, Klein M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 160-4.

DERNIÈRE HEURE

Alfred Sommer, qui a tant lutté pour faire reconnaître l'importance de la supplémentation en vitamine A, vient d'être couronné par le Prix Lasker