

Après la maladie-concept, à savoir le sida, sur lequel *NEXUS* a enquêté dans son précédent numéro, voici le médicament-concept *ad-hoc*: l'AZT. Promu à la fin des années 80 comme le seul traitement efficace contre l'infection au VIH, l'AZT a rapidement montré un tout autre visage... : destruction du système immunitaire et de la moelle osseuse, effet cancérigène... Aujourd'hui, cette toxicité avérée n'empêche pas l'AZT d'être toujours prescrite, dans le cadre de la lutte contre la transmission mère-enfant du VIH. Enquête sur un scandale sanitaire exemplaire.

À propos de l'auteure

Kinésithérapeute de formation, **Rachel Campergue** a consacré dix ans à filmer les requins sur l'atoll de Rangiroa avant d'être interpellée par l'illogisme de nos politiques de santé publique. Elle est l'auteure de *No mammo ? Enquête sur le dépistage du cancer du sein* (Ed. Max Milo).
Pour en savoir plus : [blog http://www.67ansapresledroitdevote.com](http://www.67ansapresledroitdevote.com)

SIDA :

la face cachée de l'AZT

- ▶ p. 42 Des essais cliniques frauduleux
- ▶ p. 53 Peut-on survivre à l'AZT ?
- ▶ p. 60 Un mode d'action pervers
- ▶ p. 64 Une génération sacrifiée

Pourquoi, alors que l'AZT ne fait plus figure de star dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre l'infection au VIH, tenter de retracer son histoire? Pour deux raisons au moins. D'abord parce qu'elle est toujours prescrite aux femmes enceintes séropositives pour lutter contre la transmission mère-enfant du VIH (et à leurs nouveaux-nés quel que soit leur statut sérologique) et que ces futures mères ont le droit de prendre connaissance des conditions qui ont prévalu à son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et des conclusions des études dont elle fut l'objet, mais surtout de façon à dévoiler l'influence qu'a eue l'ainé des antirétroviraux sur les politiques de santé publique concernant le sida. Le rôle de l'AZT s'est étendu bien au-delà de son statut de premier médicament mis sur le marché dans le but de traiter les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise. Son homologation est arrivée au moment opportun pour renforcer l'hypothèse VIH = sida. Neville Hodgkinson, spécialiste des questions médicales au *Sunday Times*, dira: « *Une fois que les scientifiques du gouvernement américain eurent échafaudé et vendu la théorie du VIH [...] ils avaient besoin d'un médicament pour aller avec¹.* » Quant à l'essayiste britannique Martin Walker, il qualifiera l'AZT d'« *AIDS defining drug²* » (le médicament qui a déterminé la nature du sida). Puisque la FDA avait reconnu qu'un antirétroviral pouvait augmenter l'espérance de vie des malades, seul un rétrovirus pouvait être à l'origine du sida. L'approbation de l'AZT constituera ainsi un point de non-retour et fermera définitivement d'autres



© Reuters/Daniel Aguilar

Manifestation contre les médicaments anti-VIH, à Mexico, devant le ministère de la Santé, en 2008.

pistes de recherche. Un médecin historien écrira en 1990: « L'AZT définit et affirma tout à la fois l'axe fondamental suivant lequel, pour ainsi dire, toute la recherche sur le sida allait dorénavant s'orienter³. » Les autres antirétroviraux se contenteront de suivre la voie royale ainsi déblayée.

L'AZT inaugurerait également l'habitude d'approuver des médicaments en urgence, sans recul suffisant pour juger des effets secondaires, lorsque l'agenda politique le demandera; ce qui fera dire aux observateurs qu'elle a incontestablement constitué un précédent: la soumission de la science et de la rigueur à la pression des politiques et des associations d'activistes - souvent manipulées en sous-main par les fabricants des médicaments réclamés.

Outre cette naissance peu orthodoxe, ce qui se révèle fascinant lorsque l'on se penche sur le destin de l'AZT, c'est sa résistance, sa longévité, en dépit des conclusions peu favorables des études scientifiques indépendantes sur son efficacité. Avec une belle constance, chaque fois qu'on la crut « finie », elle est parvenue à renaître de ses cendres et à reprendre du service. Elle a su pour cela se faire discrète au point qu'il m'est arrivé dans un

forum consacré au sida de trouver quelqu'un pour se demander si elle était toujours prescrite. La réponse est affirmative: l'AZT fait encore partie de l'arsenal thérapeutique de lutte contre le VIH. Elle est toujours administrée en trithérapie aux adultes infectés - quoique seulement en seconde intention du fait de sa toxicité - associée à d'autres antirétroviraux à l'intérieur des préparations Combivir® et Trizivir®, mais surtout, elle reste la pierre angulaire de la lutte contre la transmission mère-enfant du VIH.

L'AZT a soufflé ses cinquante bougies. De sa naissance avortée au début des années 1960 pour cause d'effets secondaires inacceptables lors de la recherche d'une chimiothérapie pour le traitement des leucémies à sa résurrection en tant qu'antirétroviral, jusqu'à son indication actuelle aux femmes enceintes séropositives et à leurs nouveau-nés dans leurs premières semaines de vie, que s'est-il passé? Enquête sur un médicament-concept à l'histoire tumultueuse...

notes

1. Interviewé dans *The Other Side of AIDS* de Robin Scovill, 2004.
2. *Continuum* vol. 4, n° 6, juin-juillet 1997, p. 33-36.
3. Bruce Nussbaum, *Good Intentions: How Big Business and the Medical Establishment are Corrupting the Fight Against AIDS*, Penguin Books, 1995.

Médicament
cherche maladie
désespérément...

Découverte en 1961, mais vite abandonnée en raison des effets indésirables constatés à l'époque sur des souris, l'AZT n'aurait jamais dû sortir de l'oubli. Pourtant, dans le climat de panique suscité par les premiers cas de sida en 1985, elle apparaît rapidement comme l'antiviral providentiel que valident à la hâte des essais falsifiés...

L

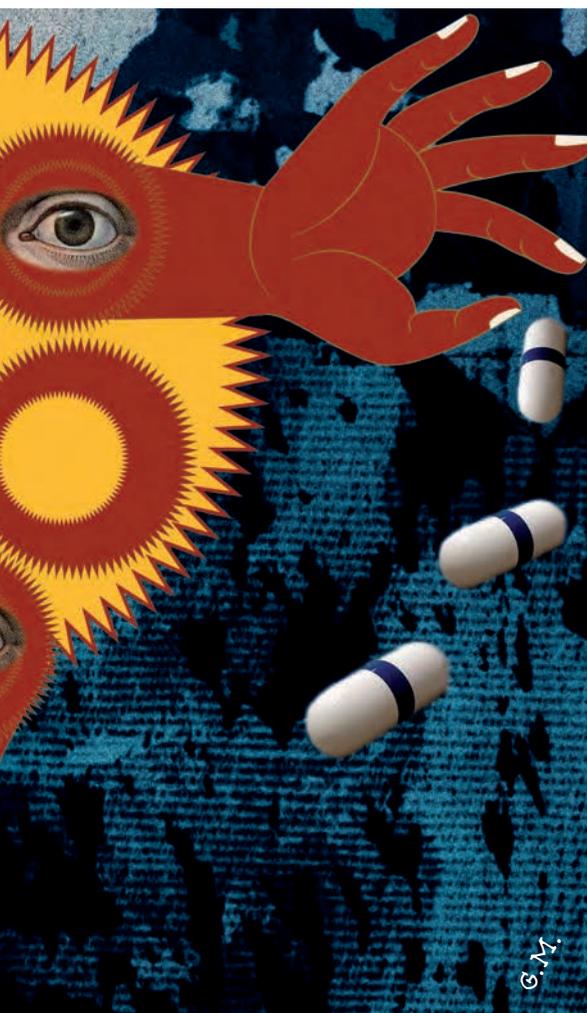
'aube des années

1960, époque bénie où l'on pensait encore que la chimie nous apporterait un monde meilleur. Le souvenir de la Seconde Guerre mondiale s'estompe, seule une mentalité guerrière persiste dans les tentatives de résolution des problèmes auxquels est à présent confronté l'homme moderne, entre autres les maladies dites de civilisation : les cancers, que l'on pense alors associés à un virus, qu'il faudra bien sûr éradiquer proprement. En attente d'être déclarée par Nixon, la guerre contre le cancer fait déjà rage dans les labos. Parallèlement à la recherche d'un coupable unique, on tente de mettre au point des chimiothérapies, agressives comme il se doit, dans l'espoir un peu fou de parvenir à tuer le cancer avant le patient.

C'est dans ce contexte que le Dr Richard Beltz, chercheur au NCI (National Cancer Institute), synthétisa l'AZT à l'automne 1961. L'azidothymidine faisait partie d'un groupe de quatre analogues de la thymidine qu'il testait pour leurs propriétés anticancer. Accaparé par d'autres sujets d'intérêt, il ne se donna pas la peine de publier quoi que ce soit sur cette synthèse. En février 1964, un incendie ravagea son laboratoire et Beltz prit une année sabbatique pour s'en remettre. Bizarrement, cette même année, l'AZT fut à nouveau synthétisée par un autre chercheur du NCI, Jerome Horwitz, dans le cadre de la recherche d'une chimiothérapie efficace contre la leucémie. Contrairement à Beltz, il s'empressa de publier un article¹ dans le *Journal of Organic Chemistry* : ce sera la toute première publication de la synthèse de l'AZT et le mérite de sa découverte en reviendra à Horwitz. Beltz ne chercha jamais vraiment à en revendiquer la paternité, trop conscient peut-être de la face cachée de son bébé. Après avoir lu *Debating AZT*², il écrira à son auteur, l'avocat sud-africain Anthony Brink : « Vous avez tout à fait raison de mettre en garde contre les effets à long



Des essais *cliniques* frauduleux



« Vous avez tout à fait raison de mettre en garde contre les effets à long terme de l'AZT et de vous opposer à sa prescription pour les femmes enceintes séropositives : sa toxicité et ses effets secondaires sont reconnus. »

Dr Richard Beltz,
découvreur de l'AZT



Anthony Brink, auteur de *Debating AZT*.

ment de ne pas subventionner l'AZT³. »

Ces effets dévastateurs étaient cependant peut-être déjà prévisibles si l'on considère le but pour lequel l'AZT a été synthétisée à l'origine et son mécanisme d'action. Le processus même de la vie – réplication et par là régénération – dépend de l'ADN, constitué de quatre éléments liés ensemble. Un de ces éléments constitutifs, ou nucléotides, est la thymidine. L'AZT, ou azidothymidine, n'est rien d'autre qu'une copie de cette thymidine (d'où le nom de nucléoside analogue donné à cette famille de médicaments), qui agit comme un leurre et vient prendre la place de la thymidine naturelle. Cependant, à la différence de celle-ci, l'AZT empêche tout autre élément constitutif de l'ADN de s'accrocher à elle. L'élongation de la chaîne d'ADN est interrompue – l'AZT est ce que l'on appelle un « terminateur de chaîne » – et, en inhibant ainsi la réplication de l'ADN, l'AZT empêche la multiplication cellulaire, une condamnation à mort

terme de l'AZT et de vous opposer à sa prescription pour les femmes enceintes séropositives : sa toxicité et ses effets secondaires sont reconnus. Hélas, les effets dévastateurs de l'AZT ne se révèlent qu'une fois que la dernière phase des essais, celle qui consiste à administrer l'AZT à un grand nombre de patients humains et sur une longue période, est déjà bien avancée. Votre effort est méritoire... je vous souhaite de tout cœur de parvenir à convaincre votre gouverne-

pour l'organisme, qui dépend entièrement de la réplication des cellules pour survivre. Lorsque Horwitz avait testé son nouveau composé sur des souris atteintes de cancer, le résultat avait été quelque peu décevant. Le composé agissait bien sur les tumeurs bourrées de cellules en multiplication anarchique, mais il détruisait également les tissus sains de façon si efficace que les souris en mouraient. Ses « effets secondaires » étant jugés inacceptables, la piste AZT avait été abandonnée. Horwitz ne s'était même pas donné la peine de poser une patente sur ce composé et l'AZT était ainsi demeurée oubliée de tous sur les étagères des sous-sols des NIH, comme tant d'autres médicaments orphelins, attendant son heure et une maladie qui voudrait bien d'elle.

Course contre la montre

La fameuse conférence de presse du 23 avril 1984 annonçant que la cause probable du sida avait été trouvée devait sonner le départ d'une course contre la montre (lire NEXUS n° 79 « Le jour où le VIH est devenu le sida »). Les politiques avaient promis une solution : à la recherche de trouver, et si possible rapidement. Pas le temps de faire du sur-mesure : qu'avait-on déjà en magasin ? L'AZT, entre autres, qui finira par être testée en 1985 pour ses propriétés antivirales. Cette démarche ne résulte aucunement d'une intuition géniale et encore moins d'un sixième sens quelconque : la pression à trouver un médicament miracle pour « l'épidémie naissante » était telle que l'on testait tout ce qui tombait sous la main. Il était de toute évidence plus rapide de trouver une substance déjà existante qui ferait l'affaire que de reprendre à zéro le processus de synthèse pour en fabriquer une spécifiquement contre le sida. Le laboratoire pharmaceutique britannique Burroughs Wellcome (à présent Glaxo-SmithKline) s'avéra être à la bonne place au bon moment.

En arrosant généreusement les institutions de recherche biomédicale, le laboratoire s'était acquis une influence confortable au sein du gouvernement et des universités des États-Unis. Son responsable pour la recherche dans ce pays, David Barry, allait exploiter au maximum les avantages du principe des « portes tournantes » entre l'industrie et le secteur public : ayant travaillé précédemment pour la FDA, il savait d'expérience comment contourner la bureaucratie fédérale pour mettre un médicament sur le marché le plus rapidement possible.

Alors qu'en règle générale, pour un nouveau médicament, recherche, développement et essais peuvent s'étaler sur une décennie, dans le cas de l'AZT le processus allait être rondement expédié en dix-huit mois.

Composé S alias AZT

Barry sélectionna plusieurs composés et les transféra à deux anciens collaborateurs de Burroughs Wellcome de façon à vérifier s'ils étaient susceptibles d'empêcher le VIH de se multiplier *in vitro*. Un des composés se démarqua. Son nom de code : composé S, alias AZT. Barry adressa alors le composé à Sam Broder, directeur de la Special Task Force on AIDS au sein du NCI, qui le testa à son tour, fut emballé par son efficacité dans l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH *in vitro*⁴, et eut dès lors la conviction qu'il tenait là son médicament miracle. Barry avait bien joué : il savait pertinemment que si l'AZT parvenait à séduire Broder, elle ne pourrait trouver meilleur avocat pour la défendre au sein des structures gouvernementales. Broder s'acquittera si parfaitement de cette tâche qu'il deviendra vite connu sous le nom de Monsieur AZT⁵. Ce réseau de fins connaisseurs des rouages politiques et administratifs se révélera d'une efficacité redoutable : alors qu'en règle générale, pour un nouveau médicament, recherche, développement et essais peuvent s'étaler sur une décennie, dans le cas de l'AZT le processus allait être rondement expédié en dix-huit mois.

Pour l'heure, il restait les essais cliniques des phases I et II à compléter avant de pouvoir faire une demande d'homologation. Trois chercheurs du NCI, dont Samuel Broder, conduisirent l'essai clinique de la phase I, destiné à montrer que le médicament peut être utilisé chez l'homme et à déterminer les doses à administrer. Ces dernières, subtilement calculées de façon à trouver un compromis entre efficacité et toxicité, furent établies à 1500 mg par jour. Tout était fin prêt pour la plus importante phase des essais, la phase II, censée prouver que le nouveau médicament était sûr et efficace aux doses établies, l'épreuve ultime avant la demande d'autorisation de mise sur le marché. *Show time!*

The Queen of AZT

Cette capitale phase II des essais allait être conduite par le Dr Margaret Fischl, parfaite inconnue dans le domaine de la virologie. Et pourtant, elle signera en tête de liste le plus important article sur le sida jusque-là jamais publié, celui qui le sera dans le *NEJM* suite aux essais⁶. « Pourquoi elle et non pas un nom plus connu et plus expérimenté ? », s'interroge la journaliste américaine Elinor Burkett qui brossera dans les colonnes du *Miami Herald* un portrait sans complaisance de Fischl⁷. L'intéressée elle-même répond avec une



Margaret Fischl, surnommée « Queen of AZT ».

franchise désarmante : « *C'est une question qu'il faut poser à Burroughs Wellcome.* » La compagnie a en effet dû juger, selon des critères qui lui sont propres, qu'elle était parfaite pour le rôle. Burroughs Wellcome arracha ainsi Fischl à l'anonymat et lança sa carrière. Une question troublante vient immédiatement à l'esprit : en étant ainsi redevable au fabricant de l'AZT d'une telle ascension, Margaret Fischl pouvait-elle encore être objective dans les conclusions des essais qu'elle devait conduire ? La question prendra toute sa valeur lorsque Fischl passera sans états d'âme apparents des études scientifiques à la promotion pure et simple de l'AZT en prêtant sans retenue son visage aux publicités vantant ses bienfaits dans les pages des revues pour médecins. Elle ira plus loin encore en acceptant d'être la vedette de spots TV expliquant au grand public les vertus du médicament. Margaret Fischl deviendra si indissociable de la *wonder drug* qu'on lui attribuera le surnom ambigu de « Queen of AZT ».

Si Fischl allait devenir la façade des essais, en coulisse, ils seront organisés de A à Z par David Barry. Il sélectionna douze centres répartis un peu partout aux États-Unis. En payant grassement chaque clinique impliquée la rondelette somme de 10 000 \$ par patient étudié, il attira une cinquantaine de chercheurs, des *virus hunters* de son réseau pour la plupart. Au total, 282 patients atteints de sida furent recrutés, environ la moitié fut placée sous AZT à raison de 1 500 mg/jour, l'autre moitié sous placebo.

Interrompus prématurément

La phase II des essais du premier médicament susceptible d'apporter une lueur d'espoir aux patients atteints de sida débuta en juin 1986. Et elle débuta plutôt mal : la toxicité de l'AZT s'avérait très élevée, beaucoup

plus élevée que les tests cliniques de la phase I ne l'avaient laissé supposer. Elle détruisait la moelle osseuse si rapidement que de nombreux participants ont très vite développé une anémie aplasique, potentiellement mortelle. Les médecins qui avaient « prêté » leurs patients pour l'essai menaçaient de les retirer. Bon nombre de chercheurs impliqués, sans aucune envie de se retrouver avec des cadavres sur les bras, réclamaient purement et simplement l'arrêt de l'essai. Seules la détermination et l'insistance de Margaret Fischl permirent la poursuite du processus⁸.

Paradoxalement, après un départ si peu glorieux, au bout de 4 mois, les résultats semblaient si extraordinaires – 19 patients du groupe placebo étaient décédés contre un seul dans le groupe AZT – que Fischl et son équipe décidèrent que, d'un point de vue éthique, ils ne pouvaient plus priver le groupe placebo d'un tel médicament miracle, et l'essai fut interrompu prématurément alors qu'il était censé durer six mois. Curieusement, la même éthique était absente lorsqu'il fut décidé de poursuivre l'essai coûte que coûte en dépit des anémies gravissimes.

Puce à l'oreille

Le premier à s'interroger sur la validité de tels résultats fut le Dr Joseph Sonnabend, médecin pratiquant dans le quartier de Greenwich Village, à New York. Considéré comme un des praticiens les plus expérimentés en matière de sida à l'époque, avec une patientèle pratiquement exclusivement composée de gays, Sonnabend n'avait jamais constaté chez ses patients non traités un taux de mortalité aussi élevé que dans le groupe placebo de l'essai. D'autre part, même si les effets indésirables de l'AZT n'avaient pas eu la même presse que la spectaculaire différence de mortalité entre les deux groupes, il n'en restait pas moins que, selon les comptes mêmes des rapports officiels, 30 patients du groupe AZT ne survécurent que grâce à de multiples transfusions sanguines et tous les patients du groupe AZT avaient vu leurs muscles fondre.

Pour en revenir à la différence de mortalité, elle ne dura que le temps de la belle annonce : dans les mois qui suivirent la clôture de l'essai, le taux de mortalité du groupe AZT rattrapa rapidement celui du groupe placebo. Peter Duesberg, professeur de biologie moléculaire à l'université de Berkeley, en Californie, premier chercheur à remettre en cause l'origine virale du sida et, de ce fait, premier « dissident »⁹, raconte dans son ouvrage *Inventing the AIDS Virus* comment Fischl et ses collègues, pour tout commentaire à ces nouveaux développements, supposèrent que les miraculeux effets de l'AZT devaient s'estomper au bout de quelques mois¹⁰.

La différence de mortalité, ne dura que le temps de la belle annonce : dans les mois qui suivirent la clôture de l'essai, le taux de mortalité du groupe AZT rattrapa rapidement celui du groupe placebo.



Double aveugle ?

Il s'agissait en principe d'un essai randomisé en double aveugle avec placebo. Dans ce type d'essai, ni soignants ni soignés ne doivent savoir qui prend quoi : c'est le seul moyen d'éviter l'effet placebo pour les soignés, et les préjugés pour les soignants. Ce type d'essai constitue la poutre maîtresse de l'approbation de mise sur le marché d'un médicament, le test ultime, la référence ultérieure sur laquelle on s'appuiera pour justifier la validité d'une autorisation. Pourtant, ce *gold standard*, le principe du double aveugle, sans lequel un essai clinique randomisé ne signifie plus grand-chose, va être allègrement bafoué lors des essais de phase II de l'AZT.

Dès les premières semaines, les médecins surprisent des patients en train de s'échanger les médicaments pour les goûter : placebo et AZT n'avaient pas le même goût ! On réprimanda les mauvais élèves et on s'empressa de remédier à ce problème,

Dès les premières semaines, les médecins surprisent des patients en train de s'échanger les médicaments pour les goûter : placebo et AZT n'avaient pas le même goût !

mais le mal était fait : ceux qui avaient eu le temps de procéder à ce simplissime test savaient à présent à quel groupe ils appartenaient. Pour un test en double aveugle, c'était plutôt mal parti. Quant à ceux qui n'avaient pas eu le temps de goûter les comprimés de leurs petits copains, ils se rabatirent sur des moyens plus sophistiqués. Christopher Babick, un activiste de People With Aids Coalition témoigne : « À l'époque de la phase II des essais, nous recevions de nombreux appels de la part de patients enrôlés, anxieux de savoir s'ils prenaient un placebo ou de l'AZT. Nous leur donnions les adresses des trois seuls laboratoires de New York alors capables d'analyser les médicaments. Lorsqu'il s'avérait qu'ils étaient sous placebo, ils s'arrangeaient en général pour se procurer de l'AZT au marché noir. » On s'aperçut également que certains participants, dans un bel élan de solidarité, mettaient leurs médicaments en commun, chacun s'assurant ainsi de bénéficier d'un minimum d'AZT.

Bilans sanguins anormaux

Quant à l'autre bord, celui des médecins, les indices étaient encore plus flagrants: les effets secondaires de l'AZT sont tels qu'il était assez difficile de ne pas les remarquer. Peter Duesberg confirme avec une pointe d'humour noir: « Pour ceux parmi les médecins qui auraient pu manquer les patients sous AZT vomissant du sang, les bilans sanguins de routine se chargeaient de leur ouvrir les yeux¹⁰. » En effet, dès les premières semaines de traitement, dans la grande majorité des cas, on note une augmentation du volume des globules rouges (macrocytose) qui apparaît dans une élévation anormale de la valeur VGM (volume globulaire moyen) lors des bilans sanguins. Ces bilans étaient consultables par tout un chacun, patients tout autant que médecins. D'autre part, le rapport d'enquête ultérieur sur les violations de protocole fera état de médecins parlant entre eux de « patients sous AZT ».

En 1992, dans son documentaire *AZT: cause for concern*, la réalisatrice britannique Joan Shenton demandera à Margaret Fischl de s'expliquer sur les accusations de non-respect du principe du double aveugle. Réponse de Fischl: « Je ne pense pas que l'on puisse dire que l'essai n'ait pas été en double aveugle. Affirmer cela de cet essai est très injuste. Savait-on, ou du moins soupçonnait-on quels patients étaient sous AZT ? Bien sur [à ce détail près, l'essai était en double aveugle...]. Vous savez, lorsque l'on dit "en double-aveugle", on pense que toute l'étude est en double aveugle, et que, tant les patients que les médecins savaient exactement qui prenait quoi, mais ce n'est pas ce qui se produit dans la plupart des essais cliniques. Les patients finissent-ils par savoir ce qu'on leur administre réellement? Oui. Changent-ils forcément leur comportement pour autant? Non. »

Tout le monde savait

Désarmant. Désarmant de naïveté... ou de mauvaise foi. Les participants à l'essai apprenant qu'ils n'étaient que sous placebo et, selon la croyance de l'époque, qu'ils n'avaient plus que quelques mois à vivre s'ils ne se procuraient pas de l'AZT d'une façon ou d'une autre seraient restés d'une impassibilité de marbre, attendant bien sagement les bras croisés la mort annoncée, le devoir d'être de bons sujets d'étude prenant le pas sur l'instinct de conservation. Il suffit de revenir à ce qui s'est passé lors des essais pour juger de l'énormité

des propos de Fischl: les patients ont mis leurs médicaments en commun, ont fait analyser leur traitement, ont cherché par tous les moyens à se procurer de l'AZT, même au marché noir, quand ils s'apercevaient qu'ils n'étaient que sous placebo, réactions somme toute parfaitement saines lorsque l'on est convaincu que sa vie ne tient qu'à trois lettres magiques: A-Z-T. Margaret Fischl est tout aussi confiante, sinon plus, quant à l'intégrité morale des soignants: « Les médecins et infirmières qui s'occupent des patients dans une étude en double aveugle se doutent-ils parfois de ce qu'ils prennent? Oui. Leur comportement dans la conduite de l'essai en est-il affecté? Non. En général, ils poursuivent la procédure telle qu'elle a été définie. » En d'autres termes, les patients savaient, les médecins savaient, mais tous ont fait comme si de rien n'était, tant ils étaient conscients de participer à un grand moment de l'histoire des sciences. Ce que dit Fischl, en fait, est qu'il est plus que temps de mettre le principe du double aveugle au rancart puisque même si les médecins savent, leur blouse blanche les immunise contre tout préjugé qui pourrait influencer la qualité des soins. Les chercheurs qui se sont fatigués à concevoir les critères des essais en double aveugle apprécieront.

Cette entorse, pourtant majeure, au *gold standard* ne sera pas la seule: les essais de la phase II de l'AZT vont accumuler les violations de protocole. Un document signé de la main d'Ellen Cooper de la FDA, chargée de vérifier la demande d'homologation pour l'AZT, indique que de telles violations se sont produites dans tous les centres. Celui de Boston en particulier, la clinique de l'hôpital général du Massachusetts, se démarquait à tel point qu'un inspecteur de la FDA, Patrizia Spitzig, sera dépêché sur les lieux aux mois d'octobre et novembre 1986 pour en vérifier les données. Elle en ramènera un volumineux rapport de 73 pages.

Boston, le centre « délinquant »

Nous devons, à ce point, rendre hommage à la ténacité de John Lauritsen, écrivain gay très actif dans la dénonciation des méfaits des poppers¹¹. Il avait déjà exposé en 1990 les irrégularités les plus flagrantes des essais dans son ouvrage *Poison by Prescription: the AZT Story*¹². En décembre 1991, il poursuit son travail d'investigation et adresse une demande de documents à la FDA en s'appuyant sur le Freedom of Information Act. Au terme de trois mois de relances fastidieuses qui auraient aisément découragé des journalistes moins tenaces, il obtient les pièces demandées: en particulier le fameux rapport de l'enquêteur de la FDA Patricia

Un document signé de la main d'Ellen Cooper, de la FDA, chargée de vérifier la demande d'homologation pour l'AZT, indique que de telles violations de protocole se sont produites dans tous les centres.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH SERVICE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION		DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER 585 Commercial St. Boston, MA. 02109	
NAME OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED TO: Robert T. Schooley, M.D.		DATE OF INSPECTION 10/14-17, 20-24, 27-30	C. F. NUMBER 1986-10-14
TITLE OF INDIVIDUAL Clinical Investigator		TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED SMB	
FIRM NAME Mass. General Hospital		NAME OF FIRM, BRANCH OR UNIT INSPECTED Infectious Disease Unit	
STREET ADDRESS Fruit St.		STREET ADDRESS OF PREMISES INSPECTED SMB	
CITY AND STATE Boston, MA. 02114		CITY AND STATE SMB	
DURING AN INSPECTION OF YOUR FIRM (1) (WAS OBSERVED):			
Records were reviewed for 14 subjects.			
1.) Deaths and adverse reactions were not reported to the IRB (Human Studies Committee). There have been two deaths, each after the subject was off the study medication. Adverse reactions have included seizure (thought to be unrelated), dizziness, severe coughing, etc.			
2.) There is no documentation to verify that calls were made promptly to notify sponsor of deaths or severe adverse reactions.			
3.) Deviations from the Protocol were allegedly approved per telcons. These calls were not documented, or noted in the case report forms (CRF's). These deviations from the Protocol were not reported to the IRB:			
A. Concurrent Medication			
1001: Cefadroxil, Erythromycin (within 2 wks prior to the study);			
1003: Acyclovir, Macomil, Ranitidine (Zantac);			
1005: Hydrocortisone Cream (topical), Benadryl, Dilantin;			
1006: Stelazine, Xanax, Halcion, Colace;			
1008: Compazine, Tylenol, Lomotil;			
1009: Tylenol;			
1011: Benadryl, Excedrin;			
1012: Keflex;			
1051: Erythromycin;			
1055: Streptomycin, INH (Isoniazid), Ethambutol, Pyridoxine;			
1057: Lithium;			
B.) There is no documentaion of "Special permission" recieved to admit no. 1011 since the timing of [redacted] was outside the protocol requirements.			
No. 1055 was diagnosed as having [redacted] but MGH decided it was not. However clinical investigator did not so document on [redacted]			
SEE REVERSE OF THIS PAGE	EMPLOYER'S SIGNATURE Patricia A. Spitzig	EMPLOYEE'S NAME AND TITLE (Print or Type) Patricia A. Spitzig, Investigator	
FORM FDA 483 (8/82) PREVIOUS EDITION MAY BE USED 414 INSPECTIONAL OBSERVATIONS PAGE 7 OF 4 PAGES			

Extrait du rapport de la FDA sur le centre de Boston.

Spitzig sur le centre « délinquant » de Boston. Il constate, en compulsant plusieurs centaines de pages de documents, que les personnes en charge des essais ont délibérément enregistré des données incorrectes et ont dissimulé le non-respect du double aveugle. Fils d'avocat, c'est en toute connaissance de cause que Lauritsen ira jusqu'à employer le terme de « fraude »¹³.

En effet, la lecture de ces documents, qu'à présent tout un chacun peut consulter sur Internet¹⁴, est édifiante. Elle est cependant très pénible, le texte étant truffé d'épaisses ratures noires censées cacher les noms les plus embarrassants. Dès la première page du rapport de Spitzig, la mention « *Les tests furent financés par - censuré* » fait sourire: quel journaliste ignore encore que Burroughs Wellcome se cache derrière ce pâté noir? Quant à la suite du rapport, elle révèle un florilège si complet d'entorses au protocole que l'on pourrait en venir à se demander s'il existe un seul exemple de violation qui n'ait été ici mise en pratique. Le respect du protocole constituant ce qui fait la validité d'un essai clinique, on peut légitimement s'interroger sur la valeur

Dans le centre de Boston, les personnes en charge des essais ont délibérément enregistré des données incorrectes et ont dissimulé le non-respect du double aveugle.

de celui qui a conduit à l'approbation de l'AZT. Dès son arrivée sur les lieux, Patricia Spitzig va découvrir avec effarement à quel point la tenue du registre de données du centre de Boston a manqué de rigueur. Très souvent, il n'était pas mentionné quand ni par qui, et encore moins pourquoi, les entrées avaient été enregistrées, effacées, ou modifiées. Le responsable des essais pour le centre de Boston était un certain Robert Schooley. Cependant, l'homme qui tirait les ficelles en coulisse était Ron Beitman, un employé de Burroughs Wellcome, et c'est lui qui semblait être derrière la plupart des fautes commises.

Boulettes et omissions

Dans le cadre de l'essai, à chaque patient était rattaché un dossier, le *Case Report Form* (CRF), à partir duquel les données officielles ont été rassemblées: ce qui était inscrit sur ces CRF a donc décidé des résultats de l'essai. Cependant, à côté de ces CRF consignés pour les besoins de l'étude, les médecins libéraux ou les hôpitaux qui suivaient les patients et la clinique de l'hôpital général du Massachusetts elle-même possédaient leurs propres dossiers médicaux sur les patients enrôlés. Quant aux patients, ils tenaient parfois eux-mêmes à jour un dossier médical sous forme de journal. Or, pour virtuellement chaque patient du centre de Boston, Spitzig découvrit des divergences notoires entre les dossiers médicaux et ce qui était inscrit dans les CRF. De nombreux effets indésirables présentés par les participants n'étaient tout simplement pas reportés dans les CRF. Quelques exemples:

Patient 1008 (sous AZT): a dû être hospitalisé durant l'étude, souffrant d'anémie sévère, de maux de tête, de vertiges, de nausées, de fatigue, de crampes abdominales. Il fut transféré aux urgences pour une transfusion sanguine. Aucune mention dans le CRF

Patient 1012 (sous AZT): sévère éruption cutanée. Aucune mention dans le CRF.

Patient 1055 (sous AZT): fatigue, nausée, perte d'appétit, hospitalisé avec une fièvre supérieure à 40 °C. Aucune mention dans le CRF.

Mais le plus choquant peut-être dans le rapport de Spitzig concerne le patient 1009. Avant d'être intégré dans l'étude, ce patient souffrait d'anémie sévère et de maux de tête pour lesquels il prenait du Tylenol® (paracétamol) toutes les quatre heures sans que ces symptômes en soient soulagés. Il dut subir un certain nombre de transfusions dont la dernière une semaine seulement avant d'intégrer l'essai le 29 mai 1986 dans le groupe placebo. Cependant, le rapport de la première semaine du mois

de juin 1986 spécifie que le patient « *était toujours sous azidothymidine (AZT) lors de la première visite* ». Voilà donc un patient, qui était déjà sous AZT – il en présentait d'ailleurs les effets secondaires typiques (maux de tête et anémie) –, qui fut intégré dans l'essai alors qu'il n'aurait jamais dû l'être étant déjà traité, et qui fut ensuite assigné au groupe placebo bien qu'il fut toujours sous AZT. Il fut exclu de l'étude après moins d'un mois et décéda le 20 août 1986. Il fut alors compté comme un décès dans le groupe placebo. « *Si ce n'est pas une fraude, que peut-on appeler fraude ?* » s'énerve Lauritsen¹⁵.

Autre boulette : pendant deux semaines, il y eut inversion de groupe entre les patients 1056 et 1057. Aucune mention au CRF là non plus. Ah, et dernier détail : deux décès n'avaient pas été enregistrés et quinze patients du groupe AZT se volatilèrent purement et simplement : les malades les plus embarrassants ? Encore une violation de taille : de nombreux patients prenaient simultanément toute une flopée d'autres médicaments. Comment, dans ce contexte, étudier de façon spécifique les effets de l'AZT ? Violation d'autant plus incompréhensible que l'isolement du facteur à étudier est à la base de ce type d'essai.

Petits profits, grandes conséquences

Spitzig nota également des petites tricheries concernant le temps officiel de suivi. Bien qu'à l'origine, les essais aient été conçus de façon à ce que chaque patient soit suivi pendant 24 semaines, certains d'entre eux quittèrent l'essai prématurément, parfois après moins de quatre semaines. Le rapport de Spitzig révéla que, dans ces cas-là, l'équipe de Schooley avait délibérément rallongé sur le papier la durée de suivi, déjà fort courte, de ces patients. La somme allouée pour chaque participant étant calculée au prorata du temps pendant lequel il était resté dans l'étude, plus il était suivi longtemps (sur le papier du moins), plus Schooley et ses acolytes gagnaient. Petits profits, graves conséquences : les statistiques concernant les effets secondaires et les taux de survie en furent tout simplement inévitablement faussées.

La comptabilité des doses se révéla, elle aussi, pour le moins fantaisiste. Certains inventaires tenus par la pharmacie furent, comme par hasard, détruits. En comparant le nombre de flacons d'AZT envoyés à la pharmacie au nombre effectivement reçu, Spitzig constata la disparition de 87 d'entre eux. Les flacons ainsi volatilisés n'ont certainement pas été perdus pour tout le monde et ont dû faire des heureux, revendus à prix d'or au marché noir.

Comment les officiels de la FDA sont-ils parvenus à prendre une décision aussi capitale que l'approbation de l'AZT sur la base d'un tel ramassis de violations ?

Suite à cette lecture qui a de quoi laisser abasourdi, la question qui se pose est : comment les officiels de la FDA sont-ils parvenus à prendre une décision aussi capitale que l'approbation de l'AZT sur la base d'un tel ramassis de violations ?

On ferme les yeux

Si l'on en croit les documents obtenus par Lauritsen et sa propre relation des faits en 1992¹⁶, la FDA organisa deux réunions afin de décider comment gérer ces violations de protocole. Cependant, et il faut le lire deux fois pour le croire, ces deux réunions se sont tenues successivement le 30 janvier et le 11 février 1987, soit après la fameuse réunion d'experts du 16 janvier qui devait donner lieu à l'autorisation de mise sur le marché de l'AZT. Apparemment, tout était déjà décidé d'avance, et l'utilité de ces réunions se bornait peut-être à savoir quoi mettre pour faire bonne figure dans l'article scientifique relatant les essais qui devait être publié dans le *NEJM* en juillet 1987. Les deux réunions furent présidées par le commissionnaire de la FDA lui-même, Frank Young. Pour cosmétiques qu'elles fussent, leur compte rendu est éclairant sur le niveau de rigueur des essais en général. Il fut conclu qu'aussi déplorable que soit la tenue du registre du centre de Boston, les autres centres n'avaient guère fait mieux, au point qu'un des médecins participant à ces réunions aura un grand moment de lucidité : « *Si nous retirons de l'essai tous les centres pour lesquels la tenue des registres n'a pas été parfaite, il ne restera plus grand monde* ! »

Dérogation

De façon incroyable, il fut jugé que ces « *anomalies procédurales* » ne changeraient pas grand-chose à la conclusion des essais, et les données frauduleuses furent allègrement mélangées aux autres : c'est ainsi que la FDA se tira de cette situation. Frank Young créera pour l'occasion une dérogation pour les médicaments destinés à lutter contre une maladie réputée mortelle, le *fast track approval*, euphémisme pour signifier que la procédure habituelle ne serait pas respectée, permettant ainsi à l'AZT d'être mise sur le marché avant que les essais de toxicité à long terme chez l'animal soient achevés. C'était la première fois que la FDA s'écartait autant de ces standards. Suite à quoi, Sidney Wolfe, président de l'ONG Public Citizen Research Group, accusera l'agence sous le règne de Frank Young « *d'avoir invité*

implicitement toutes les industries qu'elle est censée réguler à se joindre à l'anarchie ». Un règne pas particulièrement placé sous le sceau de l'intégrité il est vrai: suite à un scandale concernant les médicaments génériques, Frank Young sera contraint de démissionner en décembre 1989. L'approbation de l'AZT représentera un « cas d'école », un modèle à suivre dans les rangs de l'industrie pharmaceutique et sera reproduit à l'envi ensuite.

Un choix de Sophie

C'est dans ce contexte de calendrier d'homologation quelque peu bouleversé que, le 16 janvier 1987, un comité se réunit dans les locaux de la FDA pour « décider » de l'autorisation de mise sur le marché en un temps record de l'AZT. La composition du comité laisse entrevoir les rapports de force – inégaux – et les influences à venir. On y trouve onze médecins experts du sida, sept officiels de la FDA... et neuf envoyés de Burroughs Wellcome, dont David Barry¹⁸. Aucun des membres du comité n'ignore que la phase II des essais a accumulé les violations du protocole et que les effets à long terme de l'AZT resteront inconnus, les essais ayant été interrompus prématurément. Du côté des médecins convoqués, le malaise est perceptible: personne ne souhaite priver un patient atteint de sida d'un médicament censé augmenter son espérance de vie, mais le recul manque. Le spectre du thalidomide (anti-nauséeux administré notamment aux femmes enceintes et dont les effets tératogènes ont fait entre 10 000 et 20 000 victimes), autorisé lui aussi dans l'urgence dans les années 1960, hante tous les esprits. Leur responsabilité est écrasante. La pression qu'ils subissent, tout autant: les politiques attendent une décision favorable, les membres de la communauté gay envahissent littéralement les locaux pour réclamer la *wonder drug*, leur dernier espoir d'écarter la grande faucheuse qui, croient-ils, les attend. L'atmosphère est tendue, le sentiment d'urgence alimenté de façon assumée par les envoyés de Burroughs Wellcome rend toute réflexion posée et dépassionnée impossible. Quelle que soit la décision prise, on perçoit déjà qu'elle laissera des insatisfaits et aura de lourdes conséquences. Il s'agit davantage d'un choix dans l'urgence entre deux maux – un véritable choix de Sophie – que d'une authentique décision prise dans des conditions permettant une étude approfondie de la balance bénéfiques/risques.

L'approbation de l'AZT représentera un « cas d'école », un modèle à suivre dans les rangs de l'industrie pharmaceutique et sera reproduit à l'envi ensuite.

Le génie hors de sa lampe...

Le plus inquiet parmi les médecins experts convoqués est le Dr Brook, le président du comité: « *Nous n'avons aucune idée de ce qui peut se produire d'ici un an. Les données sont insuffisantes*¹⁹. » L'AZT étant une forme de chimiothérapie, les patients étaient amenés à subir de multiples transfusions en raison de l'effet toxique le plus évident de l'AZT – la destruction de la moelle osseuse – en conséquence, elle ne devait, selon Brook, être prescrite que par des médecins véritablement expérimentés dans cette forme de traitement. D'expérience, le président du comité savait pertinemment qu'une fois qu'un médicament est autorisé, il n'y a pas de retour en arrière: approuver l'AZT prématurément équivalait à laisser sortir le génie de la lampe. Le comité était sur le point de se ranger derrière les conseils de prudence de son président lorsque David Barry intervint: Burroughs Wellcome s'engageait à poursuivre la collecte des données pendant deux ans et ne laisserait pas le médicament être administré en dehors de ses indications, à savoir une mesure palliative pour des patients très malades. Brook ne fut pas dupe de la promesse. Il fut le seul à voter contre l'approbation.

Il s'avéra très rapidement que ses craintes étaient parfaitement fondées: dès sa mise sur le marché, les prescriptions pour AZT explosèrent. Emportés par leur enthousiasme pour le nouveau médicament miracle, les médecins la prescrivait déjà à leurs « patients » simplement infectés par le VIH. Cette dérive fut bientôt officialisée: le 17 août 1989, suite à une conférence de presse du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), une division des NIH, les journaux de tout le pays affichaient à leur une que l'« *efficacité de l'AZT avait été prouvée chez les patients séropositifs, asymptomatiques ou avec un ARC (AIDS - Related Complex) débutant* ». Le prix de l'action Wellcome fit un bond de 32 %. Avant la fin de cette même année, le dernier survivant des essais cliniques de 1986 décédait²⁰.

Une spectaculaire extension de marché

Les engagements de David Barry n'avaient pas fait long feu. Mais pouvait-on s'attendre à une autre attitude de la part d'une compagnie cotée en Bourse avec des actionnaires à satisfaire? Lorsque Burroughs Wellcome fut autorisée à commercialiser l'AZT en 1987, 100 000 personnes environ vivaient avec un sida déclaré aux États-Unis. À l'horizon



Le Dr Anthony Fauci a conduit les essais destinés à obtenir l'homologation de l'AZT pour les patients séropositifs asymptomatiques.

Volberding, un des principaux organisateurs de cette phase II, se positionna cette fois en tant que leader. Un nombre impressionnant de scientifiques fut recruté : pas moins de 130 d'entre eux seront cités comme coauteurs de l'étude. Peter Duesberg remarque, avec une pointe de sarcasme, qu'avec tant d'éminents chercheurs impliqués, il ne restait plus grand monde pour jouer le rôle de relecteurs indépendants de l'étude avant publication. Le succès politique de l'étude était ainsi virtuellement garanti, quelles que soient ses conclusions²¹.

Plus de 13 000 séropositifs asymptomatiques issus de populations à risque furent enrôlés. Ils furent divisés en 3 groupes : placebo, fortes doses d'AZT et doses réduites. L'étude du nom de code d'ACTG protocole 019, ressembla très vite à un remake de l'essai de 1986. Le principe du double aveugle fut là aussi bafoué. Pourtant les organisateurs, ayant apparemment retenu la leçon des essais de 1986 où les patients avaient mis en commun leur traitement, effectuèrent des bilans sanguins afin de savoir qui avait vraiment pris quoi. Bien leur en prit : 9 % des échantillons sanguins des patients du groupe placebo trahissaient une consommation d'AZT, tandis que 20 % de ceux du groupe AZT ne révélaient pas la moindre trace d'une quelconque absorption du médicament.

se profilait cependant une perspective incomparablement plus alléchante : plus d'un million de personnes infectées par le virus, mais sans symptômes, et ce rien qu'aux États-Unis. Si l'administration de l'AZT pouvait s'étendre à ce groupe, elle deviendrait alors un des plus fabuleux succès de l'industrie pharmaceutique, mieux : une véritable rente, prescrite année après année à des individus non malades. Il fallait toutefois un essai pour justifier cet élargissement des critères de prescription. Il sera conduit par Anthony Fauci, le directeur du NIAID, et sera financé en grande partie par Burroughs Wellcome, plusieurs de ses consultants se joindront d'ailleurs au projet. Margaret Fischl et de nombreux autres chercheurs de la phase II des essais de 1986 reprirent du service, et Paul

Plus de 13 000 séropositifs asymptomatiques issus de populations à risque furent enrôlés. Ils furent divisés en 3 groupes : placebo, fortes doses d'AZT et doses réduites.

Approuvée au bout d'un an seulement

Le protocole 019 devait durer trois ans, mais était conçu de telle sorte qu'il était convenu de le faire cesser plus tôt si des bénéfices même modestes étaient constatés. Au bout d'une année, les comptes officiels établirent que huit patients sur 100 dans le groupe placebo avaient développé les premiers symptômes du sida, pour quatre seulement dans les groupes AZT. L'essai fut immédiatement interrompu et on s'empressa de crier victoire. Les critiques interprétaient toutefois cette victoire différemment : retarder la progression de la maladie pour 4 personnes sur 100 justifiait-il les effets toxiques potentiels et les coûts ? Parmi eux, Peter Duesberg, qui procéda à une analyse détaillée des résultats selon laquelle le nombre de malades fut sensiblement le même dans le groupe placebo et dans le groupe traité par faibles doses d'AZT. Toutefois, dans ce

dernier groupe, on évita d'appeler les désordres sanguins et les déficiences immunitaires « sida ». Ce fut le groupe à fortes doses d'AZT qui souffrit le plus avec des douzaines de patients gravement malades. Cependant selon Duesberg, en renommant les maladies du groupe placebo « sida » et en évitant de poser ce diagnostic pour les groupes AZT, Volberding parvint à obtenir de la FDA l'approbation de l'AZT à titre préventif chez les séropositifs asymptomatiques. Burroughs Wellcome venait de remporter le jackpot.

Désormais intouchable

À la lecture de ce qui précède, nous réalisons à quel point la réunion du 16 janvier 1987 fut déterminante: il fallait que l'AZT soit approuvée ce jour-là. Ceux qui ont tout fait pour savaient pertinemment qu'une fois cette étape franchie, le reste suivrait. Cet objectif a primé tout le reste: trop d'intérêts étaient en jeu pour permettre à quoi que ce soit de se mettre en travers de cette autorisation, pas même le non-respect des standards d'un essai clinique. Les documents obtenus par John Lauritsen



ont depuis longtemps révélé à quel point cette phase II des essais a accumulé les violations de protocole. Il écrivait en mars 1992: « Du fait que la FDA a approuvé la mise sur le marché de l'AZT sur la base de ces essais frauduleux, l'approbation elle-même fut irrégulière et illégale. En conséquence, en ce moment même, l'AZT est autorisée illégalement²². » Vingt ans plus tard, nous en sommes au même point. L'AZT est toujours prescrite sur la base de cet essai qui a accumulé les irrégularités. David Brooks avait raison: il semble qu'une fois qu'un médicament a passé l'« épreuve » de l'approbation, même si celle-ci se résume à une mascarade, il devient virtuellement intouchable. L'AZT devait en outre absolument passer ce cap de façon à clore un débat jamais vraiment ouvert sur le facteur causal du sida. Elle fut lancée comme le premier médicament capable de retarder les effets du VIH. Dans l'esprit du public tout comme dans celui de la plupart des médecins, la FDA n'aurait jamais présenté comme moyen d'atténuer les symptômes du sida un traitement antiviral si la maladie n'était pas causée par un virus. Cela justifiait pleinement l'ampleur des efforts et des pressions pour que l'AZT soit approuvée, à n'importe quel prix. ●

1. J. P. Horwitz *et al.*, « Nucleosides. The monomesylates of 1-(2'-Deoxy-beta-D-ribofuranosyl) thymine », *Journal of Organic Chemistry*, 29: 2076-2078 (1964).
2. A. Brink, *Debating AZT: Mbeki and the AIDS Drug Controversy*, Open Books, 2000.
3. A. Brink, *Inventing AZT*, téléchargeable sur http://www.tig.org.za/Inventing_AZT.pdf.
4. H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P.A. Furman, M. H. St. Clair, S. Nusinoff Lehrman, R. C. Gallo, D. Bolognesi, D. W. Barry et S. Broder, « 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An Antiviral Agent That Inhibits the Infectivity and Cytopathic Effect of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in vitro », *PNAS* 1985 ; 82 ; 7096-7100.
5. P. Duesberg, *Inventing the AIDS Virus*, Regnery Publishing, 1997, p. 329
6. M. A. Fischl, D. D. Richman, M. H. Grieco, M. S. Gottlieb, P. A. Volberding, O. L. Laskin, J. M. Leedom, J. E. Groopman, D. Mildvan, R. T. Schooley, « The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial », *N. Engl. J. Med.* 23 juillet 1987 ; 23;317(4):185-91.
7. E. Burkett, « The Queen of AZT- To Our Only Weapon Against AZT, Margaret Fischl Owes Everything: Her fame and Her Infamy », *Miami Herald*, 23 septembre 1990. 6. M. Fischl, D. Richman, M. H. Grieco, M. S. Gottlieb, P. Volberding, O. Laskin, J. M. Leedom, J. Groopman, D. Mildvan, R. T. Schooley, « The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial », *N. Engl. J. Med.* s23 juillet 1987 ; 317(4):185-91.
8. B. Nussbaum, *Good Intentions: How Big Business and the Medical Establishment are Corrupting the Fight Against AIDS*, Penguin Books, 1995.
9. Voir NEXUS n° 79, « VIH= sida, un sidagate annoncé », p. 16-30.
10. P. Duesberg, *Inventing the AIDS Virus*, Regnery Publishing, 1996, p. 329.
11. P. Duesberg, *op. cit.*, p. 327.
12. Voir NEXUS n° 79 (mars-avril 2012) p. 48-51, « Si ce n'est pas le VIH... alors c'est quoi ? »
13. J. Lauritsen, « FDA documents show fraud in AZT trials », *New York Native*, 30 mars 1992.
14. <http://www.virusmyth.com/aids/data2/fda-azt-doc-2.pdf> et <http://www.virusmyth.com/aids/data2/fda-azt-doc-4.pdf>
15. J. Lauritsen, *op. cit.*
16. *Ibid.*
17. E. C. Cooper, « Addendum 1 to Medical Officer Review of NDA 19, 665 », citée par John Lauritsen, dans *Poison by prescription: the AZT story*, Asklepios, New York, 1990, p. 36.
18. « Summary minutes – 31st meeting », *Anti-Infective Drugs Advisory Committee*, 16 janvier 1987.
19. C. Farber, « Sins of Omission: The AZT Scandal », *Spin*, novembre 1989.
20. *Ibid.*
21. P. Duesberg, *op. cit.*, p. 329.
22. J. Lauritsen, « FDA documents show fraud in AZT trials ».

Peut-on *survivre* à l'AZT ?

Passé l'enthousiasme suscité par les premiers essais cliniques, d'autres études mettent au jour les effets indésirables et irréversibles de l'AZT. De médicament miracle, l'AZT devient un redoutable poison.

C

urieusement, les études – indépendantes – ultérieures à celle de 1986 feront montre d'un triomphalisme nettement moins prononcé que les essais de la phase II. Le problème des anémies engendrées par la destruction de la moelle osseuse, typique de ce médicament, mais négligé, quand il n'était tout simplement pas absent des registres lors des essais de 1986, retiendra l'attention des chercheurs qui suivront comme l'un des premiers et des plus dramatiques effets indésirables des patients sous AZT. Indésirables mais inévitables de par la nature même de l'AZT, dans le sens où elle a été avant tout conçue comme une chimiothérapie destinée à freiner la réplication cellulaire. Ses effets se feront ainsi sentir dans tous les tissus qui sont le siège d'une intense activité, en premier lieu la moelle osseuse. Cet effet « secondaire » – l'anémie –, commun à toutes les chimiothérapies, était en fait l'effet « primaire » et une conséquence parfaitement prévisible.

En octobre 1987, une équipe de chercheurs de Los Angeles ouvre le feu : « Nos quatre patients atteints de sida déclaré présentant des antécédents de pneumonie à *Pneumocystis carinii* ont développé une pancytopenie [diminution de tous les constituants sanguins : globules rouges, globules blancs et plaquettes] sévère 12 à 17 semaines après l'initiation du traitement à l'AZT ; cependant, alors que l'arrêt du traitement a pu, pour trois d'entre eux, permettre une restauration partielle de la moelle osseuse en 4 à 5 semaines, pour le quatrième, six mois plus tard, cette restauration se faisait toujours attendre¹. »

Ce risque d'une irréversibilité des dégâts au niveau de la moelle osseuse est confirmé le 19 novembre 1988 par les chercheurs britanniques Mir et Costello dans *The Lancet* : « Il est préoccupant de constater que les effets de l'AZT sur la moelle osseuse ne sont pas toujours réversibles lorsque le médicament est arrêté [...] Ce constat prend toute sa signification dans le contexte d'une administration de la zidovudine (AZT) chez des séropositifs asymptomatiques². »



Deux semaines plus tard, et dans la même revue, une équipe de médecins de l'hôpital Claude-Bernard, à Paris, publia une étude englobant des centaines de patients, tous sous fortes doses d'AZT pour une durée moyenne de 7 mois. Elle constata qu'en raison de « la toxicité de l'AZT pour la moelle osseuse et du fréquent besoin de recourir à d'autres médicaments présentant eux-mêmes une toxicité sanguine, les doses d'AZT ne purent être maintenues que pour quelques patients ». Les chercheurs français, en bons rabat-joie, semèrent un vent de pessimisme, ajoutant que « chez les patients AIDS et ARC (Aids-Related Complex), la justification de l'administration de fortes doses d'AZT, qui dans de nombreux cas conduit à de fortes toxicités et à l'interruption du traitement, paraît contestable³ ».

La même année, dans le *NEJM*, une équipe de chercheurs américains remarque après un essai en double aveugle sur des patients atteints de sida que 24 % des individus du groupe AZT avaient développé une anémie, contre 4 % dans le groupe placebo. 21 % des patients dans le groupe AZT avaient eu ainsi besoin de transfusions multiples contre 4 % dans le groupe placebo. Les auteurs de l'étude notent également que 16 % des patients du groupe AZT avaient présenté une neutropénie – baisse des polynucléaires neutrophiles, qui sont des globules blancs, et donc des cellules du système immunitaire – contre 2 % dans le groupe placebo⁴.

Toxique pour le système immunitaire

Ironie du sort, l'AZT est toxique pour les cellules mêmes qu'elle est censée protéger du méchant VIH. En effet, depuis les premiers jours du succès de la théorie VIH = sida, l'infection et la chute du taux de cellules CD4, gardiennes du système immunitaire, sont considérés comme les signes de l'attaque du virus. Or ces cellules, en tant que sous-groupe de la famille des lymphocytes, sont elles aussi fabriquées par la moelle osseuse. Ceci expliquant cela, en même temps que la diminution des globules rouges, la destruction de la moelle osseuse par l'AZT entraînera celle des globules blancs et de la sous-famille de lymphocytes que constituent les cellules CD4. Cependant, on note très souvent un rebond du taux de CD4 dès l'administration de l'AZT, juste un rebond cependant, qui constitue une réponse du système immunitaire au stress toxique engendré par l'AZT. Une fois la source détruite, le taux de cellules CD4 baisse irrémédiablement, faute de production.

On aboutit alors à une situation pour le moins paradoxale où l'on se retrouve précisément avec le tableau que l'on voulait éviter: la fragilité immunitaire, porte ouverte aux infections

« L'AZT ne peut que précipiter le décès de l'individu. C'est [le sida] une maladie du système immunitaire et l'AZT ne peut qu'affaiblir davantage ce système qui l'est déjà bien assez. »
Dr Jay Levy, spécialiste du sida

opportunistes. La FDA, après avoir approuvé l'AZT en urgence, prévient, dans un communiqué de presse du 5 mars 1990: « Le médicament [AZT] est susceptible d'inhiber la production de globules rouges et peut réduire le nombre de globules blancs au point que le traitement doit être arrêté de façon à éviter les infections. » Quelques mois plus tard, le Pr Jay Levy, du département de médecine de l'université de Californie à San Francisco ira encore plus loin: « L'AZT ne peut que précipiter le décès de l'individu. C'est [le sida] une maladie du système immunitaire et l'AZT ne peut qu'affaiblir davantage ce système qui l'est déjà bien assez⁵. » Cette mise en garde prend toute sa valeur lorsque l'on apprend que le Pr Jay a dédié sa vie à la recherche sur le sida. Homme de l'ombre aux prises de position parfois en désaccord avec l'orthodoxie à laquelle il appartient pourtant, il découvrit de façon indépendante, en 1983, le VIH, qu'il baptisa AIDS-Associated Retrovirus (ARV).

Fonte musculaire massive

Un autre effet secondaire présenté par les patients sous AZT immédiatement bien plus visible qu'une baisse du taux de cellules CD4 sera une fonte musculaire massive, et, par ricochet, une perte de poids. Une des premières à tirer la sonnette d'alarme sur cet effet spectaculaire sera le Dr Laura Bessen. Elle écrira en mars 1988 une lettre au *NEJM* sur ce qu'elle-même et d'autres médecins pratiquants avaient pu observer sur les patients sous AZT suivis: « Tous les patients présentaient un tableau clinique de myalgie, avec sensibilité et faiblesse musculaires, et une amyotrophie sévère touchant de façon préférentielle les muscles proximaux. [...] Une perte de poids consécutive à la fonte musculaire fut notée dans tous les cas. Chez un des patients, elle atteignit 18 kg⁶. » Afin qu'il n'y ait aucune confusion possible quant au coupable, Bessen et ses collègues font remarquer qu'ils n'avaient « jamais observé cette maladie avant que la zidovudine (AZT) ne soit disponible ». D'autre part, ils constatèrent que « le syndrome s'améliorait après que le médicament fut arrêté ».

Un chercheur confirme en septembre de la même année dans *The Lancet*: « Une



myopathie proximale sévère, affectant de façon préférentielle les membres inférieurs, semble constituer une complication fréquente de l'usage à long terme de la zidovudine, même à doses réduites; nous l'avons observé chez 18 % des patients qui ont reçu un traitement s'étalant sur plus de 200 jours⁷. »

En 1990, un autre chercheur a l'idée de pratiquer des biopsies dans les quadriceps (muscles de l'avant de la cuisse) de patients sous AZT

L'AZT va se révéler un véritable poison pour ces petites centrales énergétiques de la cellule que sont les mitochondries.

présentant ce syndrome myalgique. Ce qu'il découvre alors au microscope électronique est édifiant: les fibres musculaires paraissent déchiquetées, quant aux mitochondries à l'intérieur de ces cellules, leur forme et leur taille sont anormales, mais surtout leur nombre est considérablement réduit⁸.

Poison mitochondrial

Avec cette incursion dans l'intimité des cellules musculaires, nous avons un premier indice quant au mécanisme sous-jacent à un certain nombre de pathologies secondaires au traitement: l'AZT va se révéler un véritable poison pour ces petites centrales énergétiques de la cellule que sont les mitochondries. Ceux qui possèdent quelques restes de leurs cours de sciences naturelles se souviennent que leur rôle principal est la production d'ATP (adénosine triphosphate), l'énergie universelle de l'organisme.

Dans un muscle en activité, les besoins en ATP sont extrêmement élevés. C'est pourquoi une seule cellule musculaire peut contenir plusieurs milliers de mitochondries. Sans mitochondries, pas d'ATP; sans ATP, pas d'énergie; sans énergie, pas de contraction musculaire, et sans contraction, à plus ou moins longue échéance, le muscle fond.

Nécrose cellulaire

Mais comment l'AZT, censée s'attaquer à la réplication du VIH, en vient-elle à affecter les mitochondries? Nous avons vu que l'AZT est un terminateur de chaîne capable d'empêcher la réplication de l'ADN, de n'importe quel ADN qui passe à sa portée. Or, les mitochondries possèdent elles aussi quelques copies d'ADN, l'ADN mitochondrial (ADNmt): l'AZT va donc également perturber la réplication de l'ADNmt. Et de façon regrettable, l'enzyme



qui joue un rôle central dans la réplication de l'ADN mitochondrial, l'ADNmt polymérase, est encore plus vulnérable à l'AZT que la polymérase qui intervient dans la réplication de l'ADN nucléaire (ADN polymérase). L'ADN mitochondrial sera donc bien davantage touché que l'ADN nucléaire. Cela est d'autant plus ennuyeux que les mitochondries ne servent pas seulement à courir un 100 mètres: de nombreux autres organes ont des besoins énergétiques tout aussi élevés que les muscles squelettiques et souffriront tout autant d'une atteinte mitochondriale, avec des manifestations cependant moins visibles à première vue qu'un quadriceps fondu. Un chercheur français, le Dr Marc Tardieu, décrit parfaitement la diversité des tableaux présentés: « Ce rôle central de la mitochondrie dans l'utilisation cellulaire des substrats énergétiques et la régulation de la mort cellulaire indique que l'expression clinique est souvent

Ces effets indésirables de l'AZT sont tels que, dès 1990, une étude hollandaise conclut à l'impossibilité pour les patients de supporter les doses prévues.

paroxystique et associée à une nécrose cellulaire lors de "crises énergétiques", c'est-à-dire d'une décompensation métabolique secondaire à une demande énergétique supplémentaire liée, par exemple, à une infection intercurrente. L'expression est plus fréquente dans les muscles ou dans le système nerveux central, qui ont une demande énergétique intense, mais tous les organes peuvent être touchés, associant de façon très variable des insuffisances hépatiques, des atteintes pancréatiques, digestives, rénales, hématopoïétiques, etc.⁹ »

Pourtant toujours prescrite

En 1991, des chercheurs japonais avaient déjà mis en évidence des altérations importantes de l'ADNmt du foie chez les souris suite à l'administration d'AZT. Leur conclusion est explicite: « Il est urgent de mettre au point un autre médicament que l'AZT pour les patients atteints de sida de façon à remplacer au plus tôt

cette substance toxique¹⁰. » Peut-être pas assez explicite après tout puisque, vingt ans plus tard, l'AZT entre toujours dans la composition de plusieurs préparations d'antirétroviraux. Qui plus est, elle reste à la base de la lutte contre la transmission mère-enfant du VIH. Les experts ont dû juger que les femmes enceintes et les nourrissons sont, une fois n'est pas coutume, particulièrement résistants aux effets toxiques des médicaments.

Ces effets indésirables de l'AZT sont tels que, dès 1990, une étude hollandaise conclut à l'impossibilité pour les patients de supporter les doses prévues : elles durent être revues à la baisse pour 68 % d'entre eux au bout d'un an, et au bout de deux ans pour 87 % des patients¹¹.

Premier revers sérieux : l'essai Concorde

Les deux seuls essais randomisés « en double aveugle » jamais effectués ayant été interrompus « pour raisons éthiques » dès les premiers signes d'un résultat en faveur de l'AZT, de nombreuses questions sur ses effets à long terme restaient toujours en suspens. Cependant, au sein de la communauté gay, un début

de réponse s'imposa précocement : bien avant qu'elle soit décrite dans les pages des revues médicales, la face cachée de l'AZT s'y révélait déjà dans toute sa laideur. Du côté de la recherche scientifique, une équipe composée de médecins britanniques et français venait de concevoir un autre essai randomisé en double aveugle du nom de code « Concorde », pour tenter sérieusement – aucune clause n'était prévue pour permettre de l'interrompre prématurément – de répondre à ces questions des effets à long terme de l'AZT sur des patients asymptomatiques. Entre les mois d'octobre 1988 et 1991, 1749 séropositifs asymptomatiques furent recrutés, puis répartis au hasard : 877 d'entre eux furent placés immédiatement sous AZT dès leur incorporation dans l'essai (AZT Immediate : AZT Imm), les 872 restants reçurent à la place un placebo qui se transformait en AZT dès l'apparition des symptômes (AZT Deferred : AZT Def). Quoique non financée par Burroughs Wellcome, l'étude Concorde dépendait de la compagnie pour l'approvisionnement en médicaments : en contrepartie,

deux de ses employés s'invitèrent au sein de l'équipe, et, avec eux, les premiers désaccords sur ce qui devait être considéré comme preuve de l'efficacité du médicament. Du côté des chercheurs, on souhaitait se concentrer avant tout sur l'efficacité vis-à-vis de la prolongation de la vie ou de l'amélioration de la santé. Les envoyés de Burroughs Wellcome, quant à eux, préféraient se baser sur le taux de cellules CD4 qui présentait l'avantage d'être visible très tôt. « *Simple mesure cosmétique* », rétorquait le leader de l'étude, le Pr Ian Weller, qui savait pertinemment à quel point l'AZT était susceptible d'augmenter artificiellement (et dans un premier temps seulement) le taux de CD4 sans que cela ne se traduise par une quelconque amélioration de la santé de l'individu. Les chercheurs finirent par obtenir gain de cause : les critères retenus furent la survie, les effets indésirables sérieux et la progression vers la maladie¹².

Pas de différence significative

Sept mois avant la date prévue pour la clôture de l'essai, l'équipe Concorde se réunit pour un premier bilan des résultats. L'étude battait d'ores et déjà le record de suivi en durée de patients asymptomatiques sous AZT. Allait-on enfin pouvoir répondre à la question : « *Le fait de prendre l'AZT précocement présentait-il des bénéfices sur le long terme ?* »

Ils n'en trouvèrent aucun : prendre l'AZT avant l'apparition des symptômes n'entraînait pas de différence significative quant à la survie. Pire encore, les chiffres montraient que le nombre de décès était supérieur dans le groupe ayant pris l'AZT précocement : dans le temps de l'étude, 172 participants décédèrent, 96 dans le groupe qui avait pris de l'AZT dès l'intégration dans l'étude, contre 76 dans le groupe qui avait attendu pour ce faire l'apparition des symptômes. Cependant, compte tenu de la taille réduite de la cohorte étudiée, les chercheurs se montrèrent prudents et considérèrent que cette différence n'était pas statistiquement significative. Et pour couronner le tout, les résultats révélèrent l'absence de corrélation entre un taux de CD4 élevé et une survie prolongée. Les chercheurs conclurent : « *Il semblerait que nous ayons affaire à un marqueur de substitution potentiellement trompeur.* » Et pourtant, c'est sur cette mesure, que l'équipe Concorde venait d'invalider, que la compagnie s'était basée pour annoncer les résultats triomphants de ses propres essais.

Signes de nervosité

L'équipe Concorde entreprit la rédaction d'un résumé de ses premiers résultats, mais plus la date prévue pour sa publication dans *The Lancet* approchait, plus les représentants de la compagnie montraient des signes évidents de nervosité : comment atténuer la portée des résultats de l'étude ? Les chercheurs souhaitaient exprimer leurs « *sérieux doutes* » concernant la validité de la mesure du taux de cellules CD4.

Les employés de Burroughs Wellcome firent pression pour que le qualificatif de « sérieux » soit retiré. Virtuellement, chaque mot fit ainsi l'objet d'un accrochage entre chercheurs et envoyés de la compagnie. Ce fameux résumé finit par être publié dans *The Lancet* du mois d'avril 1993. La nervosité des représentants de Burroughs Wellcome était amplement justifiée : en une seule journée, l'action de la compagnie chuta de 7 %.

Dans une tentative désespérée de limiter les dégâts, la compagnie s'empressa de briefer la presse dans les locaux de son siège londonien sur la « bonne façon » d'interpréter les résultats. Alors que l'étude Concorde venait d'exposer exactement le contraire, elle soutint aux journalistes que si l'analyse des résultats avait été correctement faite, elle aurait abouti à la même conclusion que leurs études à court terme, à savoir qu'un traitement précoce par AZT prolongeait la durée de vie et que le taux de CD4 était en corrélation directe avec les pronostics de survie. Cette attitude, pour choquante qu'elle soit, ne surprit pas outre mesure le Pr Weller : « *Lorsqu'une étude débouche sur des résultats compromettants pour une compagnie telle que Burroughs Wellcome avec autant d'intérêts financiers en jeu, c'est l'interprétation des résultats qui est jugée coupable et la compagnie tentera par tous les moyens de tempérer la signification des résultats, de la déformer, pour parvenir à une conclusion complètement enjolivée à partir de données qui semblent pourtant indéniables*¹³. »

Le rêve brisé

En décembre 1993, l'équipe Concorde au grand complet (chercheurs et envoyés de Burroughs Wellcome) se réunit dans un hôtel proche de Roissy-Charles-de-Gaulle pour approuver le texte de son rapport définitif. Sa conclusion : « *Les résultats de Concorde ne parlent pas en faveur d'une administration précoce de la zidovudine (AZT) en monothérapie chez des adultes asymptomatiques* » n'était bien évidemment pas du goût de la compagnie qui était déjà parvenue à la faire effacer du premier résumé. Cette fois cependant, les chercheurs tinrent bon et, tard dans la soirée, les représentants de Burroughs Wellcome firent savoir qu'il était hors de question qu'ils approuvent un tel rapport et refusèrent de le signer. Quant aux autres critères évalués par l'étude, la progression de la séropositivité vers le sida ou vers la mort fut quasi identique dans les deux groupes (176 AZT Imm/ 171 AZT Def) ; 99 AZT Imm et 38 AZT Def avaient dû cesser le traitement

pour cause d'effets indésirables.

C'était la première fois que la face cachée de l'AZT était ainsi exposée et, en dépit du fait que les chercheurs n'avaient pas souhaité considérer cette différence comme significative d'un point de vue statistique, le nombre de décès avait été supérieur dans le groupe où l'AZT avait été administrée avant l'apparition des symptômes, ce qui conduisit Martin Welz, rédacteur en chef du magazine sud-africain *Noseweek*, un des premiers à défendre la position réservée du président Thabo Mbeki vis-à-vis des antirétroviraux¹⁴, à déclarer que « *tout médecin, scientifique ou chercheur en médecine qui a administré de l'AZT à un patient atteint de sida ou un patient séropositif depuis les essais Concorde s'est rendu complice de meurtre*¹⁵. »

Si elle sonna la fin du beau rêve disant qu'on avait réussi du premier coup à mettre la main sur le médicament miracle, l'étude Concorde ne signifia pas pour autant la mise au placard de l'AZT. L'industrie se tenait déjà prête avec un projet de reconversion, et même deux. Elle sera bientôt intégrée aux trithérapies qui apparaîtront en 1996 pour traiter l'infection au VIH chez les adultes, mais surtout, et de façon assez surprenante considérant la vulnérabilité des populations ciblées, elle sera approuvée dès 1994 en monothérapie pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Elle sera en conséquence administrée aux femmes enceintes séropositives pendant les deux derniers trimestres de leur grossesse, en intraveineuse pendant l'accouchement, et aux nourrissons sous forme de sirop pendant leurs six premières semaines de vie. Après que l'AZT se fut révélée inefficace à ralentir la progression vers la maladie et à prolonger l'espérance de vie chez les adultes, il semble que l'industrie soit parvenue à jouer sa dernière carte : la prévention de l'infection au VIH chez les nouveau-nés.

Et le risque de cancer ?

Une autre mauvaise nouvelle apparut en 1990. Une équipe de chercheurs du NCI s'intéressa au sort des participants de la phase I des essais – à l'époque dirigés par Sam Broder – et exposa le fait que la moitié des patients qui étaient à présent sous AZT depuis trois ans avaient développé un lymphome non hodgkinien (LNH). Les auteurs de l'étude mirent en garde : « *La zidovudine possède des propriétés mutagènes*¹⁶. » L'establishment se rua pour défendre l'AZT et parvint à faire passer cette nouvelle somme toute assez déprimante en quelque chose de plutôt positif : les patients

« Tout médecin, scientifique ou chercheur en médecine qui a administré de l'AZT à un patient atteint de sida ou un patient séropositif depuis les essais Concorde s'est rendu complice de meurtre. »
Martin Welz, rédacteur en chef de *Noseweek*

vivaient à présent suffisamment longtemps pour avoir la possibilité de décéder de ce type de cancer. Paul Volberding, le chercheur qui conduisit l'essai ACGT019 qui devait aboutir à l'approbation de l'AZT pour les séropositifs asymptomatiques, alla jusqu'à déclarer : « *Nous voyons ces lymphomes comme une rançon de notre succès [...] plutôt que comme un appel à la prudence.* » La prudence aurait pourtant semblé de mise au regard du fait que seuls 3 % des malades du sida développent ce type de lymphome sans traitement contre 50 % sous AZT¹⁷.

Cet état de fait n'aurait dû surprendre personne puisque le potentiel cancérigène de l'AZT était connu de la FDA depuis 1986. En effet, parmi les documents que la FDA fut contrainte de remettre à John Lauritsen sous le Freedom of Information Act, figurait une analyse de l'AZT effectuée par un toxicologue interne à la FDA, le Dr Harvey Chernov. En procédant à une série de tests, le toxicologue remarqua que l'AZT entraînait « *des altérations chromosomiques dans un essai in vitro avec des lymphocytes humains* ». Chernov procéda ensuite à des essais de transformation sur la cellule (essais conçus pour tester le potentiel cancérigène d'une substance) qui se révélèrent positifs : l'AZT était susceptible de générer des cancers.

La FDA savait...

La précipitation à approuver l'AZT inquiétait au plus haut point Chernov. Le protocole habituel – qui avait sa raison d'être – n'était pas respecté. L'ordre des études était inversé au mépris des règles de sécurité les plus élémentaires. Il écrivit alors : « *Les standards de la FDA auraient demandé des tests précliniques bien plus complets. Cependant, l'urgence à développer un médicament antisida a été si forte que les tests cliniques ont précédé les tests précliniques habituels. Alors que les résultats de l'étude clinique sont déjà disponibles, les résultats des études justificatives précliniques ne le sont toujours pas*¹⁸. » En d'autres termes, selon Chernov, on faisait n'importe quoi avec un seul objectif en tête : achever le processus d'homologation en un temps record. Considérant les données qu'il avait en sa possession, Chernov émit un avis défavorable à l'approbation de l'AZT. L'analyse du toxicologue et l'avis l'accompagnant furent transmis à la FDA le 29 décembre 1986. En conséquence, lors de la fameuse réunion du 16 janvier 1987 qui devait aboutir à l'autorisation de mise sur le marché de l'AZT, la FDA savait parfaitement ce qu'il en était.

Le potentiel
cancérigène
de l'AZT
était connu
de la FDA
depuis
1986.

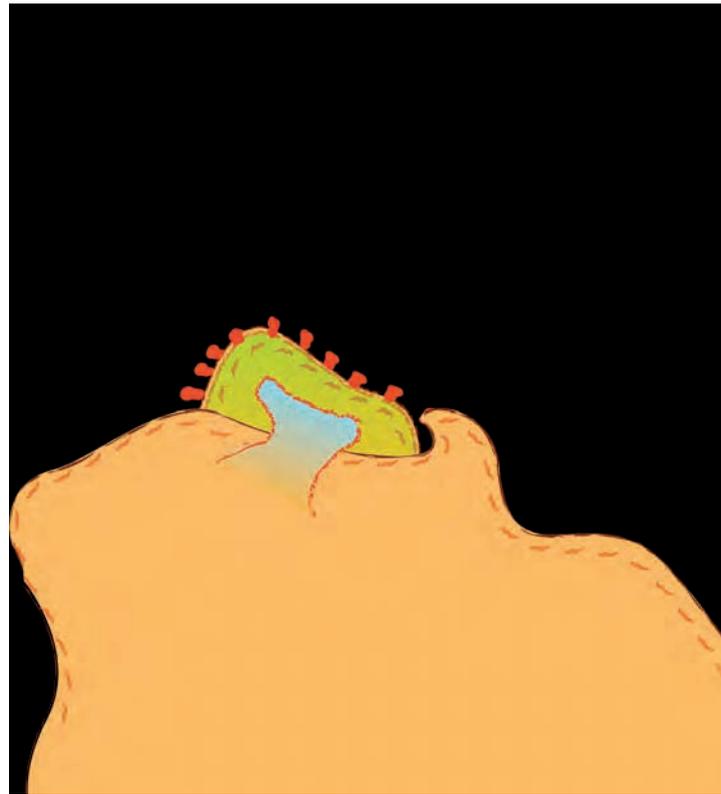
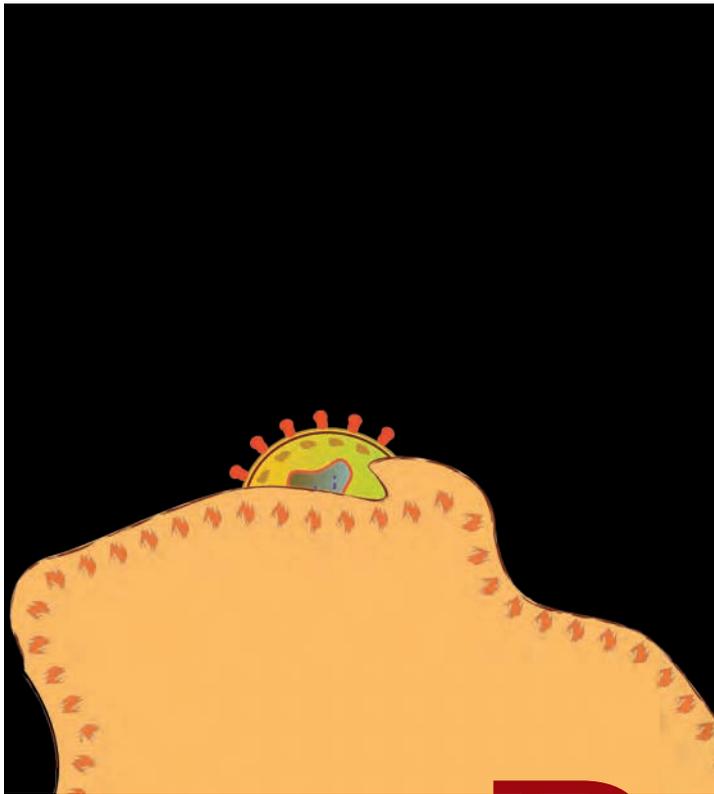
Comme nous le soulignons en introduction, il est vrai que le contexte n'était guère favorable à une réflexion posée. Les critères de prescription – et les croyances – de l'époque supposaient que l'AZT, administrée à des individus malades à qui il ne restait que peu de temps à vivre, pouvait leur faire gagner quelques mois : l'heure n'était pas à s'inquiéter du risque de cancer. Cependant, au moment où parut l'étude des chercheurs du NCI, la donne avait déjà changé : l'AZT est en passe d'être approuvée pour des séropositifs asymptomatiques et susceptibles en conséquence d'être administrée à long terme. N'aurait-il pas été judicieux dès lors de prendre en compte ce risque de cancer ?

Le 18 décembre 2009, le Californian Office of Environmental Health Hazard Assessment ajouta l'AZT à la liste des substances reconnues cancérigènes et toxiques pour la reproduction. Quelles seront les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* pour les enfants de mères séropositives traitées à l'AZT ? ●

NOTES

1. P. S. Gill *et al.*, « Azydothymidine Associated with Bone Marrow Failure in the Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS) », *Ann. Int. Med.* 1987 ; 107: 502-505.
2. N. Mir, C. Costello, « Zidovudine and bone marrow », *The Lancet*, 1988; ii: 1195-1196.
3. E. Dourmon *et al.*, « The Claude Bernard Hospital AZT Study Group. Effects of zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex », *The Lancet*, 1988; ii: 1297-1302.
4. D. D. Richman *et al.*, « The Toxicity of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex », *NEJM*, 1987 ; 317: 192-197.
5. *Newsday*, 12 juin 1990.
6. L. Bessen, « Severe Polymyositis-like Syndrome Associated with Zidovudine Therapy of AIDS and ARC », *NEJM*, 17 mars 1988 ; 708.
7. M. Helbert *et al.*, « Zidovudine-associated myopathy », *The Lancet*, 17 septembre 1988 ; 2:689-90.
8. M. Till, K. B. MacDonnel, « Myopathy with Human Deficiency Virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or Zidovudine? » *Ann. Int. Med.*, 1990 ; 113 (7): 492-494.
9. M. Tardieu, « Les cytopathies mitochondriales liées aux traitements antirétroviraux », *Médecine thérapeutique* volume 8, 59-63, numéro spécial janvier 2002, Sida 2001.
10. M. Hayakawa, L. Ogawa, S. Sugiyama, M. Tanaka, T. Ozawa, « Massive conversion of guanosine to 8-hydroxy-guanosine in mouse liver mitochondrial DNA by administration of azidothymidine », *Biochem. Biophys. Res. Co.* 1991 ; 176:87-93.
11. R. van Leeuwen *et al.*, « Failure to maintain high-dose treatment regimens during long-term use of zidovudine in patients with symptomatic human immunodeficiency virus type 1 infection », *Genitourin Med.* 1990 ; 66: 418-422.
12. « A Ray of Hope », documentaire BBC, 1996.
13. Interviewé par Joan Shenton dans le documentaire AZT : *Cause for Concern*.
14. Voir NEXUS n° 79, « Sida en Afrique : un cache-misère », p. 44-51.
15. Dans *The Truth on AZT*, documentaire sud-africain de Vivienne Vermaak (1999).
16. J. M. Pluda *et al.*, « Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy », *Ann. Intern. Med.*, 1990 ; 113: 276-282.
17. Peter Duesberg, *Inventing the AIDS Virus*, Regnery Publishing 1996, p. 327.
18. Harvey I. Chernov, *Review & Evaluation of Pharmacology & Toxicology Data*, NDA 19-655, 29 décembre 1986 (FDA document obtained under the Freedom of Information Act).

Un mode *d'action*



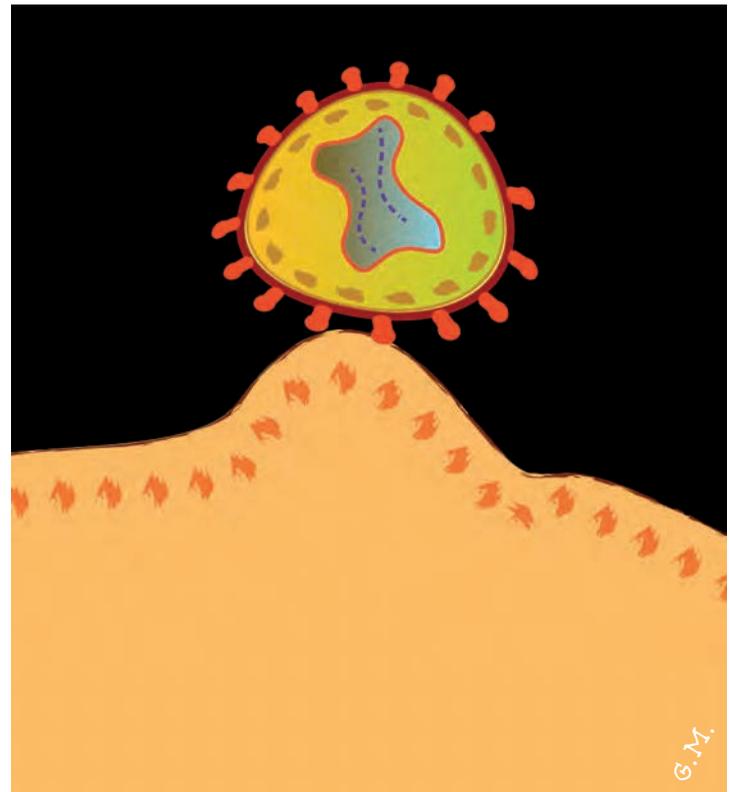
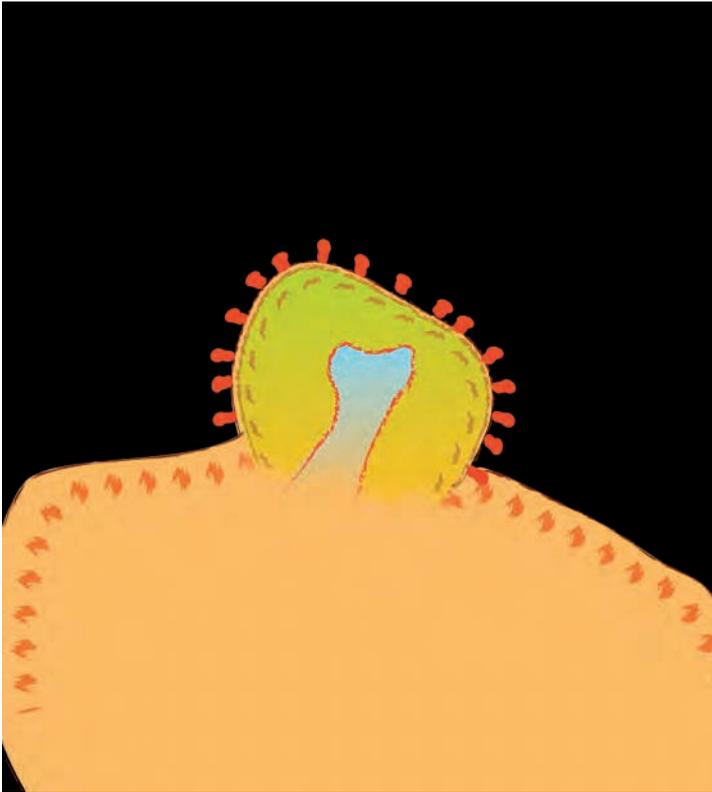
L'AZT nous est venue comme un antiviral, le préfixe « anti » laissant penser qu'elle s'attaque au virus avec la même efficacité qu'un antibiotique le fait avec les bactéries. La réalité est tout autre...

B

elle époque en effet que celle de l'antibiothérapie, les choses étaient simples alors : en cas d'infection bactérienne, on libérait un contingent de soldats antibiotiques dans l'organisme qui attaquait et tuait spécifiquement les envahisseurs. C'était direct, l'antibiotique (anti-vie) tuait les méchantes bactéries et rien qu'elles, et on n'en parlait plus.

Le problème – et de taille – avec les virus, c'est qu'on ne peut les tuer pour la bonne raison qu'ils n'ont pas de vie propre hors de la cellule. Une fois fabriqués, ils sont métaboliquement inertes. Contrairement aux bactéries, les virus sont dans l'impossibilité de se multiplier par eux-mêmes : ils ont besoin de la machinerie cellulaire – qu'ils détournent à leur profit – pour le faire. Le virus va introduire son génome, le génome viral, dans la cellule et c'est elle qui va fabriquer de nouveaux virus. Paradoxalement, c'est cette simplicité extrême, cette dépendance et cette intimité avec les cellules qui les rendront difficilement attaquables : de l'ARN ou de l'ADN avec quelques protéines autour, comment lutter contre ça ? Directement, ce sera impossible, on ne pourra jouer que sur le processus de réplication virale, qui se déroule à l'intérieur de la cellule.

pervers



Phénomène de bourgeonnement (budding) à la surface des cellules infectées par le VIH.

D'autre part, le VIH est un rétrovirus, c'est-à-dire un virus dont le génome est constitué d'ARN et dont la particularité est de posséder une enzyme, la transcriptase inverse, qui permet l'opération inverse de la transcription normale (ADN transcrit en ARN messager), soit la transcription de l'ARN viral en une molécule d'ADN complémentaire (ADNc) capable de s'intégrer dans le noyau de la cellule hôte. En plus de la transcriptase inverse, le VIH contient deux autres enzymes : l'intégrase, qui intègre l'ADN viral à l'ADN cellulaire, et la protéase, qui participe à l'assemblage du virus à partir des précurseurs protéiques.

Une fois que le VIH a pénétré la cellule, l'ARN viral va être rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN viral par la transcriptase inverse.

Inhibiteur de réplication cellulaire

L'action du VIH sur la cellule est ainsi classiquement décrite : une fois que le VIH a pénétré la cellule, l'ARN viral serait rétrotranscrit dans le cytoplasme en ADN viral par la transcriptase inverse. L'ADN viral s'intégrerait alors dans le noyau de la cellule et piraterait l'ADN nucléaire : on obtiendrait alors un ADN proviral qui serait transcrit en ARN, viral cette fois, pour sortir du noyau, l'assemblage ARN viral + protéines virales qui donnerait naissance à un nouveau virus se complétant au niveau de la membrane cellulaire, à l'expulsion du virus de la cellule. Le virus serait alors prêt pour infecter d'autres cellules.

Ce phénomène de bourgeonnement (*budding*) à la surface de la cellule fut observé pour la première fois au microscope électronique par le Pr Étienne de Harven, docteur en médecine spécialiste de cette discipline, en 1960¹. Dans le documentaire *AZT, cause for concern*, Peter Duesberg répond aux affirmations de Burroughs Wellcome comme quoi l'AZT est un antiviral: « C'est un euphémisme. Ce n'est pas faux, mais elle [l'AZT] inhibe toute synthèse de l'ADN. Elle inhibe la réplication cellulaire en premier, et avec elle, la réplication virale. » D'ailleurs, le fabricant du Retrovir® lui-même avoue qu'il ne peut inhiber la transcriptase inverse que via la cessation de la réplication de l'ADN cellulaire: « Le principal mode d'action de la ZDV-TP (zidovudine triphosphate) est l'inhibition de la transcriptase inverse par son action terminateur de chaîne de l'ADN en prenant la place d'un nucléotide », et qu'en conséquence, il ne pourra empêcher la réplication virale qu'en empêchant la réplication cellulaire, autrement dit, en étant cytotoxique, toxique pour les cellules en général.



Un très mauvais index thérapeutique

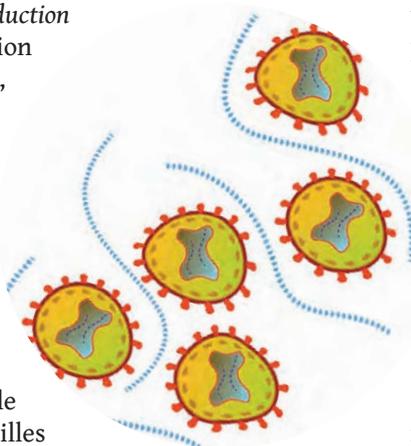
La journaliste britannique Janine Roberts commente dans son ouvrage *Fear of the invisible*² toute la perversité de ce mécanisme d'action: « L'AZT ne peut pas agir directement contre le VIH, ni même contre la famille des rétrovirus en général. Tout ce qu'elle peut faire, c'est viser les "parents" des rétrovirus, à savoir les cellules de notre corps et la base de la vie. Ce n'est même pas un effet indésirable - c'est le mode d'action pour lequel elle a été conçue pour agir. On espère qu'en empêchant nos cellules de produire des rétrovirus, ou même de se diviser, on empêchera la production du VIH. »

Le fabricant du Retrovir® lui-même avoue qu'il ne peut inhiber la transcriptase inverse que via la cessation de la réplication de l'ADN cellulaire.

Évidemment, cela équivaut à « lâcher une bombe de deux tonnes sur une maison pour tuer une souris, poursuit Roberts. Ils [les antirétroviraux] visent la réplication de l'ADN, le processus même de la vie qui fait que nos organismes grandissent et que nos cellules se renouvellent, dans l'espoir quasi suicidaire qu'en arrêtant ainsi le plus vital des processus, ils finissent aussi par arrêter la production du VIH! » À la lire, la disproportion de la mesure thérapeutique, mais surtout son absence de spécificité – en d'autres termes sa stupidité – sautent aux yeux. Les laboratoires pharmaceutiques aiment pourtant à nous faire croire, usant d'un anthropomorphisme tout à fait déplacé, que les médicaments sont intelligents. Ainsi, l'AZT attaquerait seulement le méchant VIH en épargnant les gentilles cellules. Rien n'est plus faux, d'où les effets secondaires ou dégâts collatéraux selon l'euphémisme employé pour représenter son action primaire. La stupidité de l'AZT est d'autant plus flagrante, selon Peter Duesberg, qu'elle ne sait même pas faire la différence entre une cellule CD4 infectée et une autre indemne. Or, selon lui, le VIH, chez une personne séropositive, n'aurait infecté qu'une cellule CD4 sur 500. Il faudrait donc que l'AZT tue 499 cellules saines pour parvenir à tuer une seule cellule CD4 infectée. « C'est ce que l'on appelle un très mauvais index thérapeutique en pharmacologie, et c'est une tragédie pour des individus souffrant déjà d'une déficience en cellules CD4³ », remarque le chercheur. L'AZT, de par sa nature même, tirerait ainsi sur tout ce qui se divise.

Non-discrimination

Il est vrai qu'avant d'être un antirétroviral, l'AZT est une chimiothérapie. Elle est née, ne l'oublions pas, de la recherche d'un traitement pour leucémie. Toute chimiothérapie aura un effet sur les tissus cancéreux, mais également sur les tissus sains à renouvellement rapide: moelle osseuse et muqueuse intestinale entre autres. Cette non-discrimination sera à l'origine de tous les effets secondaires parfois dramatiques de la chimiothérapie. Les cellules saines étant prises sous le même tir croisé que les cellules cancéreuses, toute la difficulté réside, selon la belle image d'Anthony Brink,



Ainsi, l'AZT attaquerait seulement le méchant VIH en épargnant les gentilles cellules. Rien n'est plus faux, d'où les effets secondaires ou dégâts collatéraux selon l'euphémisme employé pour représenter son action primaire.

à retenir au dernier moment le patient au bord de la falaise avant qu'il ne soit entraîné dans la même chute que les cellules cancéreuses. Cela passe par un dosage des séances de chimiothérapie. Ces traitements prélèvent en effet un si lourd tribut qu'ils ne sont administrés que sur une courte durée, et entrecoupés de périodes où on laisse à l'organisme le temps de récupérer. Dans le cas du sida, rien de la sorte: l'organisme du séropositif est sous chimiothérapie à vie.

D'ailleurs, dès qu'il s'agit d'élargir le marché, la spécificité de l'AZT en tant qu'antirétroviral n'est plus autant mise en avant. C'est ce que suggère un article paru dans le magazine britannique *Continuum* fin 1995: « Clever drug or is it the marketing? » Nous y apprenons que les fabricants, dans une étude conduite par des chercheurs de l'université de Californie du Sud, ont cherché à lui trouver une nouvelle application dans le traitement de la leucémie (c'est après tout dans cette optique qu'elle a été créée). L'AZT fut également étudiée comme traitement éventuel du psoriasis par une chercheuse de l'université du Texas à Houston. L'AZT se posant alors dans les deux cas comme un agent thérapeutique capable d'empêcher la prolifération cellulaire. Il semblerait donc que, tel Janus, l'AZT ait deux faces: dans le contexte très lucratif du sida, elle est vendue comme un inhibiteur de la transcriptase inverse, s'attaquant plus spécifiquement à la réplication virale, tandis que dans une recherche éventuelle d'autres débouchés, elle dévoile à nouveau sans fard son rôle premier d'inhibiteur de la réplication cellulaire. ●

NOTES

1. É. de Harven et C. Friend, « Further electron microscope studies of a mouse leukemia induced by cell-free filtrates », *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 7:747-752 (1960).
2. Aux éditions Impact Investigative Media Productions, Bristol, Royaume-Uni, 2009.
3. Peter Duesberg, *Inventing the AIDS Virus*, Regnery Publishing, p. 313.
4. *Continuum* vol. 3, n° 4, p. 2.

Une *génération* sacrifiée

S'ils ont d'abord cru que l'AZT allait les sauver du sida, les gays des années 80 aux États-Unis ont vite déchanté. Aujourd'hui, il ne fait plus de doute que cette génération a été victime d'une industrie pharmaceutique qui continue, vingt-cinq ans plus tard, d'exploiter l'un des plus toxiques médicaments jamais mis sur le marché à destination, cette fois, d'une des populations les plus vulnérables qui soit : les femmes enceintes séropositives et leurs nouveau-nés... une nouvelle génération sacrifiée en vue ?

Les gays n'eurent aucunement besoin de l'essai Concorde pour comprendre que l'AZT n'était pas la *wonder drug* tant espérée. En mai 1990, ils manifestent violemment devant les NIH (National Institutes of Health) à Bethesda dans le Maryland, aux États-Unis. Les barrières sont renversées. De fausses tombes sont érigées sur la belle pelouse taillée au cordeau devant les bâtiments officiels. Elles portent les mentions : « *Dying on AZT* », ou encore « *Dead from Greed* » (Mort sur l'autel du profit). La police montée intervient. À quatre par individu – un pour chaque membre – les gardes emportent sans ménagement les manifestants qui avaient organisé un sit-in et refusaient de bouger d'un pouce. Écartelés entre leurs quatre porteurs, les activistes gays continuent de crier haut et fort leur haine de l'AZT. Revirement d'attitude pour le moins surprenant si l'on veut bien se souvenir que, trois ans plus tôt à peine, les mêmes activistes la réclamaient à cor et à cri, et à un coût abordable. Que s'est-il passé ?





© Clarence Davis/NY Daily News Archive via Getty Images

Désillusion

Les leaders des associations gays, qui ont été les premiers à prendre de l'AZT, se sont vite rendu compte que non seulement les promesses de survie n'étaient pas tenues, mais ont pu constater au premier degré les ravages que pouvait faire dans leur organisme un médicament anticancer conçu à l'origine pour empêcher la réplication cellulaire. La désillusion est immense. Elle sera le précurseur d'une colère à la hauteur des espoirs trompés. Après avoir tant cru à l'AZT, les gays commencent à craindre que la solution s'avère pire que le mal. Dès 1989, plusieurs études indépendantes viennent confirmer leurs soupçons en démontrant que l'inhibition de la réplication virale se produit déjà avec des doses d'AZT 20 à 1 000 fois inférieures à celles qui leur

sont prescrites¹. Autrement dit, l'AZT a été administrée à des doses excessives et la première vague de patients a servi de cobaye. Ce qui était supposé être une immense victoire médicale se serait-il transformé de bien laide façon en un désastre iatrogénique ?

« Nous avons sacrifié une génération entière de patients atteints du sida », se reproche le Dr Claus Koehnlein, un médecin allemand qui rejoindra les « repenseurs du sida » suite à ce que lui apprendra sa pratique. « Je me souviens parfaitement de ces années-là, poursuit-il. Nous recevions tous ces patients sous AZT, il ne leur restait plus de moelle osseuse et c'était la fin... Nous avons tué ces gens avec l'AZT, en particulier avec les fortes doses de 1 200 à 1 500 mg par jour prescrites au début. Ce fut un meurtre, ni plus ni moins². » Certains « orthodoxes » eux-mêmes le reconnaissent,



À New York, en juillet 1985, en marge de la gay pride, des militants hassidiques désignent le sida comme une punition divine.

éviter conduira Peter Duesberg à la qualifier de « *sida sur prescription* » (*AIDS by prescription*) et à se demander dans un chapitre entier de son opus *Inventing The AIDS Virus* qui pourrait encore avoir besoin d'une maladie avec un tel traitement. Lynn Fall-Gannett, ancienne responsable de la collecte des données de la phase III des essais de l'AZT de Burroughs Wellcome (elle démissionnera en 1990 pour rejoindre les « repenseurs » du sida), estimera quant à elle que non seulement l'AZT ne peut en aucun cas incarner la solution, mais qu'elle fait partie du problème⁵.

Assassins !

Les plus radicaux des militants d'Act Up, l'association même qui avait manifesté devant la Bourse de New York pour faire baisser le prix de l'AZT, réclament à présent son interdiction. Hier encore adulée, l'idole déchue est à présent haïe avec une intensité égale. Ceux qui ont permis sa mise sur le marché en fermant les yeux sur sa toxicité sont traités d'assassins. Les gays réclament justice pour leurs morts.

Trois ans à peine après sa consécration pour son article dans le *NEJM*, Margaret Fischl fut invitée à s'exprimer lors de la VI^e Conférence internationale sur le sida à San Francisco devant la crème des scientifiques mondiaux en la matière. Douze mille participants étaient attendus. Ce devait être son instant de gloire, ce fut le début de son procès : Fischl ne put accéder à l'estrade qu'escortée de gardes du corps. À l'extérieur du Convention Center, elle fut jugée par défaut par la foule avec comme chef d'accusation : « *Crimes contre les individus atteints de sida.* » « *Coupable! Coupable!* » hurlèrent sur son passage les manifestants venus de tous les États-Unis, l'accusant d'avoir fait passer ses plans de carrière avant le sort des séropositifs et sacrifié la rigueur scientifique à ses intérêts personnels⁶. La faction radicale d'Act Up, qui formera bientôt une nouvelle branche : Act Up San Francisco, ne perdra plus aucune occasion de mettre les promoteurs de l'AZT face à leurs responsabilités.

Sentiment de trahison

En juillet 1996, pour la XI^e édition du même événement à Vancouver au Canada, ses membres ont fait irruption dans le hall bondé où un groupe d'experts des antiviraux, parmi lesquels figurait en bonne place Margaret Fischl, devisait doctement. « *Votre chimiothérapie a tué les nôtres! Interdisez l'AZT!* » ont réclamé les envahisseurs tout en aspergeant de faux sang le groupe d'éminents chercheurs en costard-cravate. Le service d'ordre fondit sur les manifestants, Margaret Fischl fondit en larmes, et une joyeuse

même si l'usage d'euphémismes reste de rigueur. « *Rétrospectivement, je pense que les doses d'AZT avec lesquelles nous avons commencé étaient dangereuses (comprenez mortelles) et mal tolérées* », admet Daniel Kuritzkes, professeur à l'École de médecine de Harvard³.

Il faudra attendre 1990 pour que la FDA recommande de réduire la dose d'AZT journalière de moitié, de 1200 mg à 600 mg⁴. La perception du sida (le meurtrier implacable) et de l'AZT (le médicament miracle) était telle en ces années-là que les médecins, même confrontés à l'hécatombe, parlaient du raisonnement que leurs patients étaient morts en dépit de l'AZT, et non pas à cause d'elle, et que d'ailleurs sans elle, ils seraient morts bien plus tôt. Le fait que les effets indésirables de l'AZT se confondent très souvent avec les maladies dites du sida n'a guère aidé les témoins de ce désastre à chercher au-delà des arguments rassurants de l'establishment et à en comprendre l'origine.

Cette faculté de l'AZT à engendrer les pathologies mêmes qu'elle est censée

« *Votre chimiothérapie a tué les nôtres ! Interdisez l'AZT !* » s'écrient des membres d'Act Up lors de la XI^e Conférence internationale sur le sida à Vancouver en 1996.



Des membres d'Act Up San Francisco manifestent à Vancouver et aspergent de faux sang les scientifiques présents, dont Margaret Fischl, à droite.



pagaille s'ensuivit. Lorsque les activistes d'Act Up San Francisco furent finalement expulsés, un membre d'Act Up New York prit le micro pour dénoncer les fauteurs de trouble et s'en désolidariser. Act Up avait été fondée pour dénoncer la lenteur administrative criminelle, selon elle, avec laquelle l'AZT avait été mise sur le marché et son coût élevé, tandis que la nouvelle branche de la côte ouest criait au meurtre au premier degré, soutenant que les leurs étaient morts non pas parce qu'ils n'avaient pas pu bénéficier à temps de l'AZT, mais à cause d'elle⁷. L'ampleur des gains accumulés par l'industrie du sida sous couvert de bonnes intentions saute aux yeux de nombre de gays. Des milliers d'entre eux ont été sacrifiés sur l'autel du profit. Les survivants se sentent trompés. La récupération de la cause est trop criante, le sentiment de trahison trop fort. Le poète gay Ronnie Burk laisse exploser sa colère dans une véritable déclaration de guerre aux profiteurs du sida: « À tous les bureaucrates du sida establishment, j'ai une et une seule question à poser: comment se fait-il que mes amis Carlos Gonzales, Richard Abbot, et tant d'autres trop nombreux pour les citer tous, meurent de l'AZT pendant que vous, les officiels du sida séronégatifs, continuez de prospérer en engrangeant les bénéfices d'une autre journée de traitements toxiques?... Tous vos galas, vos dîners chics où l'on s'auto-congratule, et cette nouvelle folie des rubans rouges chez les people, les politiques, et les starlettes hollywoodiennes qui ne pensent en fait qu'à promouvoir leur carrière sur le dos de ceux qui souffrent et meurent du sida, tout cela me dégoûte au plus haut point [...] À tous ceux qui exploitent la peur et vendent les séropositifs à l'industrie pharmaceutique, je vous aurai averti: NOUS SOMMES EN GUERRE!⁸ »

« À tous ceux qui exploitent la peur et vendent les séropositifs à l'industrie pharmaceutique, je vous aurai averti : NOUS SOMMES EN GUERRE ! »
Ronnie Burk, poète gay

► Seulement les gays ?

Une autre population a subi de plein fouet les « effets secondaires » des doses élevées d'AZT : les hémophiles. Leur traitement prophylactique au moyen de transfusions régulières de sang provenant d'un grand nombre de donneurs (parfois plus de 20 000 pour un seul lot) débuta dans les années 1960. Lorsque les « tests VIH » furent effectifs (1984), les trois quarts des hémophiles américains se révélèrent séropositifs et cette séropositivité a été faussement interprétée comme la preuve d'une infection par le VIH - VIH dont l'existence-même ne fait pas l'unanimité dans la communauté des « repenseurs » du sida considérant le fait qu'il n'a jamais été isolé - alors qu'elle était plus vraisemblablement la conséquence d'une contamination massive par les protéines étrangères provenant du sang des donneurs¹. Curieusement, dans les deux décennies précédant la mise sur le marché de l'AZT (1987), leur espérance de vie augmenta considérablement - passant de 40 ans en 1968 à 55 ans en 1986² -, alors qu'une grande majorité d'entre eux était déjà soi-disant « infectée » par le VIH depuis une vingtaine d'années. Lorsque l'AZT fut disponible, les hémophiles séropositifs furent massivement traités. De façon troublante, leur mortalité, stable dans la période 1968-1986, fit plus que doubler de 1987 à 1989³. On aurait dû pourtant s'attendre à l'inverse : à savoir une augmentation de mortalité avec un décalage d'une dizaine d'années suivant le début des « infections » dans les années 1960, suivie d'une diminution progressive de la mortalité avec l'introduction des tests VIH et l'arrêt de la contamination par le VIH des lots de sang transfusé. Même en considérant la même période de latence (10 ans) entre l'« infection » par le VIH et l'apparition d'un sida déclaré, la mortalité aurait dû sensiblement régresser dès 1989, cinq ans après l'arrêt de toute nouvelle contamination de lots sanguins par le VIH. En conséquence, conclut Peter Duesberg dans un article paru dans la revue médicale *Genetica* en 1995⁴, l'augmentation soudaine de mortalité des hémophiles qui a débuté en 1987 ne peut en aucun cas être attribuée au VIH, et serait davantage à mettre sur le compte de l'administration d'AZT à fortes doses aux hémophiles séropositifs dès sa mise sur le marché à la même date⁵.

1. Voir l'article « Les tests : positifs ici, négatifs là », NEXUS n° 79, p. 31-38.

2. T. L. Chorba *et al.*, « Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A ». *Am. J. Hematol.*, 45:112-121, 1994.

3. *Ibid.*

4. P. Duesberg, « Foreign-Protein-Mediated Immunodeficiency in Hemophiliacs with and without HIV », *Genetica*, 95: 51-70, 1995.

5. Voir à ce sujet l'interview du 2 avril dernier du Pr De Harven au micro de l'association Culture libre : <http://assoculturelibre.wordpress.com>.



Génocide gay

John Lauritsen, qui, depuis le début, a tout fait pour sauver les siens de l'hécatombe AZT, constate déjà en 1990 dans *Poison by Prescription: the AZT Story* : « Si l'on tient compte du fait que les gays sont les premières cibles du marketing de l'AZT, que l'AZT a probablement le potentiel de tuer en quelques années un athlète en pleine possession de ses moyens, et que ses bénéfices supposés reposent sur une fraude, le terme de génocide n'est en rien exagéré pour décrire ce à quoi nous assistons⁹. » Il le rappelle encore vingt ans plus tard lors de la conférence AIDS - Knowledge and Dogma tenue à Vienne en juillet 2010 : « Les gays ont été victimes d'une mystification, et sur la base de cette mystification, des centaines de milliers de gays ont été tués par des poisons pharmaceutiques [...] Un jour, cet épisode sera connu sous le nom d'holocauste gay¹⁰. »

Il est vrai que le sentiment d'urgence – délibérément cultivé et attisé – qui a prévalu à l'approbation de l'AZT n'a guère favorisé une prise en compte rationnelle des risques que l'on faisait courir aux personnes exposées. Mais depuis, n'avons-nous pas bénéficié à la fois des connaissances et du temps nécessaires à une révision de notre jugement sur l'AZT? Ces risques n'étaient-ils pas prévisibles, dès le départ, en considérant le mécanisme d'action même du médicament?

Hippocrate oublié

Autorisée dans l'urgence il y a vingt-cinq ans suite à un essai qui a accumulé les violations de protocole, l'AZT s'est faite discrète et a partagé la vedette avec d'autres de façon à poursuivre une carrière commencée en solo sous les feux de la rampe. Ses effets secondaires n'ont jamais été ignorés. Ils le sont encore moins à présent. Si les doses administrées ont été considérablement réduites, son marché s'est, en revanche, considérablement étendu. Administrée à ses débuts à des individus malades dont on pensait qu'ils n'avaient plus que quelques mois à vivre, elle est prescrite aujourd'hui à des séropositifs asymptomatiques sur la base de mesures de laboratoire. Dès que l'on franchit ce point et que des médicaments aux effets secondaires non négligeables sont administrés à des personnes qui ne sont pas malades, en vertu du serment d'Hippocrate, il faudrait être en mesure d'apporter une

« Un jour, cet épisode sera connu sous le nom d'holocauste gay. »
John Lauritsen, journaliste et activiste gay

réponse non ambiguë à un certain nombre de questions: « Possède-t-on la certitude que le VIH est le facteur causal du sida? », « Un test VIH positif signe-t-il de façon rigoureuse une infection par le VIH? », « Une infection par le VIH entraîne-t-elle toujours une évolution vers le sida et la mort si elle n'est pas traitée? », « Quel est le rapport entre les mesures du taux de cellules CD4 et de la charge virale et l'état de santé de l'individu? » Considérant qu'un certain nombre de scientifiques remettent en cause l'équation VIH = sida, que du fait que le VIH n'a jamais été isolé¹¹, les « tests VIH » ne peuvent être spécifiques, qu'il existe de nombreux cas de séropositifs en parfaite santé depuis plus de vingt ans sans traitement, que les mesures CD4 et charge virale peuvent varier indépendamment de l'état de santé, la réponse à ces questions semble loin d'être acquise.

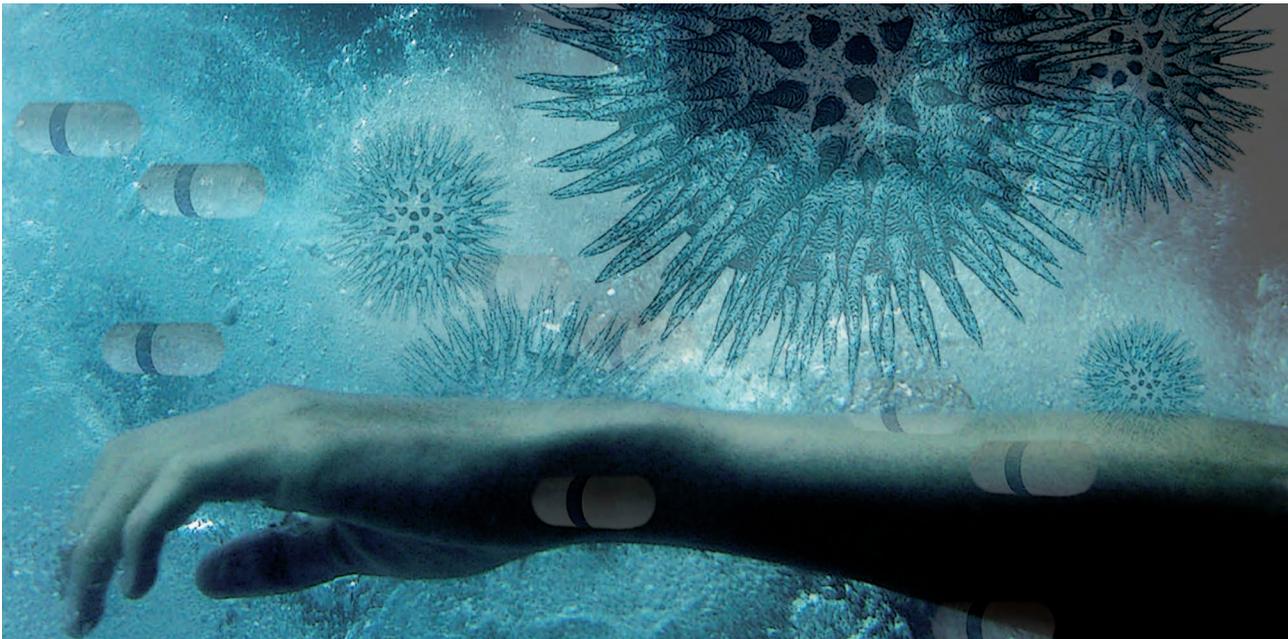
L'expérience de la première génération de patients traités par AZT nous démontre que le calcul du rapport bénéfices/risques n'a pas toujours été correct.

L'administration d'un médicament dont les effets secondaires sont reconnus repose sur un calcul du rapport bénéfices/risques que l'on suppose favorable au patient. L'expérience de la première génération de patients traités par AZT nous démontre que ce calcul n'a pas toujours été correct. Pouvons-nous garantir aux populations auxquelles l'AZT est toujours administrée aujourd'hui, en particulier aux mères séropositives qui souhaiteraient être certaines d'avoir pris la bonne décision concernant l'avenir de leur enfant, que nous savons à présent parfaitement calculer ce rapport? ●

Rachel Campergue

Prochainement:

Les enfants AZT : quels risques ?



notes

1. Voir le détail de cette découverte dans l'étude de David T. Chiu et P. H. Duesberg, « The toxicity of Azidothymidine (AZT) on human and animal cells in culture at concentrations used for antiviral therapy », *Genetica*, 95 : 103-109, 1995.
2. Interviewé dans *House of Numbers*, de Brent Leung.
3. *Ibid.*
4. M. Simons, « FDA calls for cutting dosage of AZT by 50% », *Los Angeles Times*, 17 janvier 1990.
5. Documentaire *Deconstructing the myth of AIDS* de Gary Null, 2001.
6. E. Burkett, « The Queen of AZT- To Our Only Weapon Against AZT, Margaret Fischl Owes Everything: Her fame and Her Infamy »,

Miami Herald, 23 septembre 1990.

7. C. Farber, « Reports from Vancouver- AIDS, words from the front », *Spin*, octobre 1996.

8. Cité par Anthony Brink, dans *Debating AZT: Mbeki and the AIDS Drug Controversy*, Open Books, 2000.

9. J. Lauritsen, *Poison by Prescription: the AZT Story*, Asklepios Press USA, 1990, p. 88.

10. <http://www.science-and-aids.org/e/conference.html>.

11. Voir l'intervention du Pr Étienne de Harven au Parlement européen le 8 décembre 2003 : « Les problèmes de l'isolement du virus », consultable sur : <http://www.sidasante.com/edh/isolvih.htm>.

à voir

- AZT: cause for concern, Joan Shenton, Royaume-Uni, 1992.
- A Ray of Hope, BBC, 1996.
- Sida : le doute, France, Djamel Tah, 1996.
- The Truth on AZT, Vivienne Vermaak, Afrique du Sud, 1999.
- Deconstructing the Myth of AIDS, Gary Null, USA, 2001.
- The other side of AIDS, Robin Scovill, USA, 2004.
- House of Numbers, Brent Leung, 2009.
- The Science of Panic, Isabel Otaduy et Patrizia Monzani, Espagne, 2011.

La plupart de ces documentaires sont visibles en suivant le lien : <http://www.virusmyth.com/aids/video/archive.htm>

Pour en savoir plus sur le Web :

www.virusmyth.com; www.rethinkingaids.com; www.thepertgroup.com; www.sidasante.com; www.helpforhiv.com; www.aliveandwell.org; www.immunity.org.uk; www.healontario.com; www.heallondon.org