

Questions éthiques à propos d'une recherche sur le dépistage du cancer du col de l'utérus chez des femmes vivant avec le VIH au Laos

Phimpha PABORIBOUNE ^{*}, Bernard TAVERNE ^{**}

Le cancer du col de l'utérus, associé au virus du papillome humain (VPH), est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes dans les pays à revenus faibles et moyens. L'incidence mondiale en 2012 était de 528 000 nouveaux cas et 266 000 décès ¹ ; environ 175 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans les pays d'Asie du Sud-Est ².

Le Laos a une population de 1,79 millions de femmes âgées de 15 ans et plus. L'incidence des cancers du col de l'utérus y est estimée annuellement à 314 nouveaux cas par an et le nombre de décès à 168 ³. C'est le cancer le plus fréquent chez la femme lao. Il n'existe aucune donnée sur l'incidence et les types de papillomavirus en circulation dans ce pays. Comme dans la plupart des pays à faibles revenus, il n'y a pas au Laos de politique nationale de prévention du cancer cervical par la vaccination de masse contre le PVH. On estime que 3 000 femmes vivent avec le VIH au Laos, dont environ 1 100 sont connues et la moitié reçoit un traitement antirétroviral gratuit dans le cadre du programme national de lutte contre le VIH. Il n'y a par ailleurs aucune pratique de dépistage systématique des lésions précancéreuses et du cancer cervical, ni par frottis cervical, ni par test ADN PVH, pour les femmes infectées par le VIH.

L'infection à VIH et l'immunodépression qu'elle entraîne sont associées à un risque accru d'infection à PVH persistante et de cancer cervical invasif,

* Médecin, directrice scientifique du Centre d'infectiologie Lao Christophe Mérieux, Vientiane, Laos.

** Anthropologue, médecin, UMI 233 de l'IRD, INSERM U 1175, Université de Montpellier, France.

1. UNAIDS, 2016, *HPV, HIV and Cervical Cancer: Leveraging Synergies to Save Women's Lives*, Geneva, UNAIDS.
2. World Health Organization, n.d., *Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Retrieved from <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
3. BRUNI L., BARRIONUEVO-ROSAS L., ALBERO G., SERRANO B., MENA M., GÓMEZ D., *et al.*, 2017, ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Laos. Summary Report 27 July 2017. Retrieved from <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/LAO.pdf>

événement pathologique classant au stade sida. Diverses études témoignent des liens entre l'infection par le VIH, l'infection à papillomavirus humain (PVH) et le cancer du col de l'utérus. Dans une cohorte américaine de femmes infectées et non infectées par le VIH, l'infection à PVH a été retrouvée dix fois plus en cas d'infection à VIH avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ (IC95% OR: 7,32 - 14,04), sept fois plus lorsque le taux de lymphocytes CD4 était supérieur à 200/mm³ et l'ARN VIH supérieur à 20 000 copies/mL (IC95% OR: 4,17 - 8,08) et trois fois plus lorsque le taux de lymphocytes CD4 était supérieur à 200 mm³ et l'ARN VIH inférieur à 20 000 copies/mL (IC95% OR: 2,36 - 4,12)⁴. Une étude thaïlandaise, dans laquelle un frottis cervical et un dépistage du PVH systématiques ont été pratiqués chez les femmes infectées par le VIH, a montré une prévalence du PVH à haut risque oncogène de 38,6 %, une prévalence de cytologies cervicales anormales de 20,4 %, et une prévalence du cancer cervical de 1,9 %⁵.

Les femmes vivant avec le VIH sont donc particulièrement concernées par le dépistage de l'infection à papillomavirus humain (PVH). En effet, le dépistage systématique par le frottis cervical a permis de réduire de 60 à 90 % le taux d'incidence des cancers cervicaux dans les pays développés⁶. Ces dernières années, des tests détectant l'ADN des PVH oncogènes ont montré une sensibilité plus élevée que le frottis cervical pour le dépistage des néoplasies intra-épithéliales, mais une spécificité plus faible⁷.

Un nouveau test détectant l'ADN des PVH oncogènes, appelé careHPV™, simple à pratiquer, pouvant être réalisé sans électricité ni eau courante, donnant un résultat en 2 à 5 heures, a été développé par Qiagen, société vendant des kits de biologie moléculaire spécifiquement pour les pays à faibles revenus. Il a montré de bonnes performances, mais nécessite de plus amples évaluations locales de ses conditions d'utilisation et de son rapport coût-efficacité.

-
4. PALEFSKY J.M., 1999, "Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection in Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV)-Positive and High-Risk HIV-Negative Women," *Journal of the National Cancer Institute*, 91 (3), pp. 226-326.
 5. SIRIVONGRANGSON P., 2007, "Screening HIV-Infected Women for Cervical Cancer in Thailand: Findings From a Demonstration Project," *Sexually Transmitted Diseases*, 34, 2, pp. 104-107.
 6. GUSTAFSSON L., 1997, "International Incidence Rates of Invasive Cervical Cancer after Introduction of Cytological Screening," *Cancer Causes Control*, 8, 5, pp. 755-763
 7. MAYRAND M.-H., DUARTE-FRANCO E., RODRIGUES I., WALTER S.D., HANLEY J., *et al.*, 2007, "Human Papillomavirus DNA Versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer," *New England Journal of Medicine*, 357, pp. 1579-1588.

Le projet de recherche LaoCol-VP

L'objectif principal de LaoCol-VP⁸ était de comparer l'efficacité de stratégies de dépistage du cancer du col de l'utérus par careHPV™ avec le frottis cervical, et d'en déterminer le rapport coût-efficacité et le coût moyen par diagnostic. Les objectifs secondaires étaient l'étude des performances des deux tests de dépistage (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative), leur concordance, les résultats obtenus sur la prévalence des différents types de PVH oncogènes et la prévalence du cancer du col de l'utérus chez les femmes vivant avec le VIH au Laos.

LaoCol-VP visait également à informer les autorités sanitaires du pays de l'importance du problème chez les femmes vivant avec le VIH et de l'efficacité des pratiques de dépistage disponibles. Il visait aussi le renforcement des compétences des acteurs de santé laotiens qui ont reçu à cette occasion une formation complémentaire sur le dépistage, le diagnostic et le traitement du cancer du col de l'utérus.

LaoCol-VP était une étude transversale multicentrique⁹ menée chez 600 femmes laotiennes vivant avec le VIH, âgées de 25 à 65 ans, ayant donné leur consentement écrit, suivies dans les quatre principaux centres de prise en charge du VIH du pays. L'étude n'était pas proposée aux femmes enceintes ou à celles qui avait accouché dans les trois derniers mois, ni à celles qui avait eu des lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus, ni aux femmes qui n'étaient pas capables ou refusaient de donner leur consentement.

En pratique, après que l'étude ait été présentée à une participante et que celle-ci ait donné son consentement, quelques informations médicales et démographiques étaient notées, et un rendez-vous de consultation gynécologique proposé. Lors de cette consultation réalisée par une gynécologue, un examen gynécologique était proposé à la participante. Lors de l'examen, plusieurs prélèvements étaient réalisés : i) un écouvillonnage au niveau du col de l'utérus, ii) un frottis cervical¹⁰, et iii) un examen du col utérin avec un colposcope¹¹ accompagné d'une biopsie si le gynécologue détectait une anomalie sur le col. Ces différents prélèvements ont été analysés dans deux laboratoires au Laos et un en Thaïlande.

-
8. "LaoCol-VP: Efficacy and cost-effectiveness of careHPV™ human papillomavirus screening versus Pap smear for the detection of precancerous and cancerous cervical lesions among HIV-infected women in Lao PDR"
 9. Une étude transversale recueille à un instant donné l'ensemble des informations nécessaires à la recherche, une étude multicentrique se déroule simultanément dans plusieurs lieux différents, en collectant les mêmes informations.
 10. Qui consiste à récupérer à l'aide d'une petite spatule en bois quelques cellules superficielles du col utérin
 11. La colposcopie est un examen visuel direct du col de l'utérus à l'aide d'un microscope binoculaire.

Les femmes pour lesquelles des lésions cervicales précancéreuses ou cancéreuses ont été diagnostiqués, ont bénéficié du traitement chirurgical approprié selon les pratiques en vigueur au Laos ; elles ont été traitées gratuitement dans le cadre du projet.

Cette étude a été réalisée entre mai 2013 et juin 2015.

Enjeux éthiques de cette recherche

Une telle recherche nécessite de prendre en compte les aspects éthiques habituels à toute recherche en santé : l'information des participants, le recueil de leur consentement, la confidentialité, l'évaluation des bénéfices et des risques pour les participants de la recherche, l'indemnisation des déplacements, etc. L'information des participantes nécessite notamment de traduire les documents d'information et de consentement dans les différentes langues véhiculaires utilisées dans le pays pour en faciliter la compréhension.

De plus, un tel programme de recherche permet d'évoquer quatre aspects éthiques principaux.

- ***La pertinence de la recherche en rapport avec les connaissances mondiales actualisées de la science et par rapport au niveau des infrastructures médicales locales***

Le dépistage du cancer du col de l'utérus dans les pays à faibles revenus constitue une question de santé publique majeure. L'un des facteurs limitant le dépistage était jusqu'à récemment la complexité des techniques de dépistage nécessitant un niveau d'infrastructure médicale le plus souvent non disponible dans ces pays. En 2012, une nouvelle technique de dépistage a été validée (test ADN HPV). Lorsque l'étude LaoCol-VP a été élaborée en 2013, il était encore nécessaire de valider l'efficacité de cette technique dans des contextes épidémiologiques divers. Cette étude était donc parfaitement pertinente au regard des connaissances scientifiques d'alors. L'un des objectifs de cette étude était également d'évaluer l'efficacité diagnostique de cette technique et ses coûts, pour guider les décisions de santé publique du gouvernement du Laos. Elle devait aussi conduire au renforcement des compétences des professionnels de santé à travers les formations dont ils ont bénéficié sur la réalisation du dépistage du cancer du col utérin et sur la prise en charge thérapeutique des femmes pour lesquelles des lésions ont été diagnostiquées. Cette recherche pouvait donc améliorer le dépistage et le traitement du cancer du col de l'utérus au Laos.

- ***Le recrutement et l'information des femmes participant à la recherche***

Cette recherche concerne des femmes séropositives pour le VIH, chez lesquelles le diagnostic d'infection par le VIH est déjà fait et qui sont prises en charge dans des structures adéquates. Un des enjeux éthiques majeurs

est leur consentement à participer à la recherche. D'une part, les femmes doivent avoir le droit de refuser de participer à cette recherche sans être exclues de leur centre de prise en charge. D'autre part, l'information qui leur est donnée doit leur expliquer que le dépistage du cancer du col est recommandé pour toutes les femmes séropositives pour le VIH, mais que cela ne signifie pas qu'elles ont un cancer du col. Cette distinction peut s'avérer très difficile à faire comprendre. Une information qui ne serait pas suffisamment précise ou adaptée à la capacité de compréhension des femmes peut leur laisser penser qu'en plus de l'infection à VIH elles sont aussi porteuses d'un cancer. Cette incompréhension peut avoir des conséquences psychologiques graves. L'information aux participantes doit également tenir compte du sentiment de pudeur des femmes à l'occasion d'un examen gynécologique, elles doivent savoir avant la consultation si celle-ci sera réalisée par un gynécologue homme ou femme. Enfin, la nature exacte des gestes de l'examen gynécologique et des prélèvements doit être explicitée, sans en minorer les désagréments ou les douleurs. Ainsi, la biopsie du col utérin est souvent présentée comme indolore par les professionnels de santé, alors que bien des femmes décrivent de réelles douleurs.

- ***La confidentialité des informations médicales***

Le principal critère de recrutement des femmes de cette recherche est qu'elles vivent avec le VIH ; elles sont prises en charge dans des centres spécialisés. À l'occasion de la recherche LaoCol-VP elles sont orientées vers une consultation de gynécologie. Compte-tenu du protocole de recherche, il est évident que le gynécologue et le personnel qui l'assiste savent que les femmes sont séropositives pour le VIH. Ces professionnels de santé doivent veiller au respect complet du secret médical concernant la maladie VIH des consultantes, afin que leur participation à cette recherche ne constitue pas une occasion de révélation du diagnostic à des tiers sans le consentement des femmes.

- ***La prise en charge médicale adaptée selon les diagnostics***

Cette recherche permet le diagnostic précoce et le traitement des lésions du col de l'utérus. L'ensemble des frais médicaux est donc couvert par la recherche : les consultations et les soins – y compris le traitement des cancers diagnostiqués – sont gratuits pour les participantes à la recherche. Cette recherche se traduit donc par un bénéfice réel pour les participantes. Les méthodes de diagnostic et de traitement ont été les mêmes dans les quatre centres de prise en charge, assurant ainsi une équité dans l'accès aux soins pour ces femmes résidant dans des lieux différents du pays.

Documents éthiques et réglementaires de référence

Les enjeux éthiques évoqués précédemment se retrouvent notamment, mais pas exclusivement, dans les textes suivants.

1. La Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale :

• Principes généraux :

Article 9 : Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger (...) la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche.

• Informations sur la recherche :

Article 26. (...) toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes (...), des désagréments qu'elle peut engendrer.

Article 31 : Le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la recherche.

• Vie privée et confidentialité :

Article 24. Toutes les précautions doivent être prises pour protéger la vie privée et la confidentialité des informations personnelles concernant les personnes impliquées dans la recherche.

2. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, CIOMS, 2003

• Ligne directrice 5 : *Obtention du consentement éclairé* : Information essentielle pour les sujets pressentis : « Avant de solliciter le consentement d'une personne à participer à une recherche, l'investigateur doit (...) lui indiquer (...) Tous risques, toute douleur ou tout inconfort ou tout désagrément prévisible pour le sujet découlant de la participation à la recherche ».

• Ligne directrice 10 : *Recherche auprès de populations et communautés ayant des ressources limitées* : « la recherche correspond aux besoins sanitaires et aux priorités de la population ou de la communauté dans laquelle elle doit être menée ».

• Ligne directrice 18, *Préserver la confidentialité* : « Les investigateurs doivent établir un système sécurisé de protection de la confidentialité des données relatives aux sujets de recherche. Les sujets doivent être avisés des limites, juridiques ou autres, de la capacité de l'investigateur à préserver cette confidentialité et des éventuelles conséquences d'une violation de cette confidentialité ».

3. Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, UNESCO, 2005

Article 9 *Vie privée et confidentialité* : La vie privée des personnes concernées et la confidentialité des informations les touchant personnellement devraient être respectées.

Article 10 *Égalité, justice et équité* : L'égalité fondamentale de tous les êtres humains en dignité et en droit doit être respectée de manière à ce qu'ils soient traités de façon juste et équitable.

Article 11 *Non-discrimination et non-stigmatisation* : Aucun individu ou groupe ne devrait être soumis, en violation de la dignité humaine, des droits de l'homme et des libertés fondamentales, à une discrimination ou à une stigmatisation pour quelque motif que ce soit.

Article 21 : *Pratiques transnationales* : « La recherche transnationale en matière de santé devrait répondre aux besoins des pays hôtes ».

* * *

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



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

Pour référencer cet ouvrage :

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

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

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

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

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



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

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

Santé, environnement, sociétés

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

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

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

2018

