

Essais thérapeutiques pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH

Questionnement au quotidien et légitimité scientifique

Philippe MSELLATI

Programme SIDA Orstom, Orstom Petit Bassam, Abidjan, Côte-d'Ivoire

L'épidémie de VIH/SIDA a contraint le système médical, en particulier dans les pays en voie de développement et les "zones marginales" des pays du nord, à s'intéresser aux problèmes d'éthique reliés à la recherche médicale. Pourtant historiquement, l'éthique médicale fait l'objet de débats, de recommandations et de règles de fonctionnement définies qui ont été élaborées depuis la fin de la deuxième guerre mondiale et les expériences pseudo-scientifiques menées dans les camps de concentration. Comme dans d'autres secteurs, le SIDA a mis en évidence les difficultés du modèle de soins occidental quand il est mis en place dans d'autres contextes socio-culturels. Il a par ailleurs soulevé des problèmes spécifiques en relation avec le ressenti des populations de cette maladie, comme une maladie "hyper-contagieuse" et partant génératrice d'exclusion et de peurs irrationnelles qui concernent l'ensemble des acteurs sociaux.

Le texte que je présente ici s'attache aux problèmes que l'on rencontre dans notre pratique du dépistage du VIH et de suivi d'une cohorte en Afrique dans le contexte d'un essai thérapeutique visant à diminuer la transmission du VIH de la mère à l'enfant¹. Ces problèmes sont différents de ceux qui concernent la pratique médicale "clinicienne" en Afrique face au SIDA qui sont déjà présentés par d'autres intervenants. Les opinions exprimées ici sont les miennes et ne reflètent pas obligatoirement les positions du promoteur de l'essai et des autres investigateurs.

Il est aisé de comprendre l'intérêt à mener des essais sur la transmission mère-enfant du VIH (en particulier le VIH-1) dans des pays en développement. 95 % des cas de contamination adultes s'y concentrent et pour la seule année 1995, 500 000 enfants sont nés infectés par le virus. L'immense majorité de ces enfants sont nés dans les pays du sud et ont été contaminés par leur mère. Trouver une intervention efficace et faisable est une priorité pour réduire ce mode d'acquisition de l'infection et diminuer de façon importante le nombre de SIDA pédiatriques. Aussi de nombreuses équipes mènent actuellement des études dans ce domaine.

La proposition de dépistage du VIH

Une des premières constatations est qu'avant de pouvoir proposer une intervention chez des femmes enceintes infectées par le VIH et leurs nouveaux-nés, et en dehors même du problème de son efficacité, il y a tout une série d'étapes à franchir. La réalisation du dépistage du VIH chez les femmes enceintes et du conseil qui doit entourer ce test est la première phase à mener correctement.

¹ Ce projet, intitulé projet DITRAME (Diminution de la TRANsmission Mère-Enfant) est financé par l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (Essai 049) et la Coopération Française et dirigé par l'unité INSERM 330. Il se déroule dans les services de Gynécologie Obstétrique du CHU de Yopougon (Abidjan) et du CHR Sanou Souro (Bobo-Dioulasso) et dans les formations sanitaires de Yopougon (Abidjan) et de Farakan et de la caisse de Sécurité Sociale (Bobo-Dioulasso). La coordination à Abidjan est sous la responsabilité du Programme SIDA de l'ORSTOM.

Les modalités du test de dépistage VIH dans notre essai (ANRS 049) ont été décrites lors d'une autre intervention (D. Coulibaly). Brièvement, le dépistage du VIH est systématiquement proposé aux femmes enceintes de 18 ans et plus. Ce test de dépistage fait l'objet d'une première demande de consentement spécifique après un entretien d'information sur le VIH. Ce consentement est recueilli sous forme écrite. L'essai thérapeutique AZT chez la femme enceinte n'est pas évoqué à ce stade, sauf si la femme demande ce que l'on peut faire pour elle si elle se révèle infectée par le VIH. Il est abordé complètement à un stade ultérieur et uniquement avec les femmes qui sont concernées, c'est à dire celles se sont révélées infectées par le VIH et qui sont venues chercher leur résultat. Lorsque la femme n'est pas infectée par le VIH, ce résultat lui est communiqué au cours d'une séance de post-test durant laquelle les conseils de prévention sont repris.

Un des premiers problèmes qui se pose est le niveau de compréhension de la femme enceinte. Le plus souvent elle a entendu parler du SIDA, le test lui est expliqué, cependant l'on sait qu'il reste toujours un petit nombre de femmes ne comprenant pas exactement la nature du test proposé. D'autres n'ont pas du tout réfléchi aux conséquences d'un résultat positif (ou même de la réalisation du test : nous avons eu des exemples de conflits de couples liés au simple fait que la femme avait réalisé le test sans avoir demandé l'avis de son partenaire). Il est nécessaire d'aborder cet aspect des choses au cours de l'entretien pré-test.

Ceci nous amène à soulever le problème du consentement. Nous demandons son accord à la femme prélevée, c'est à dire à la personne directement concernée. Elle peut bien entendu dire qu'elle va réfléchir et demander l'avis de son partenaire mais ce n'est pas l'attitude de la majorité des femmes. Dans un esprit occidental (et dans les recommandations des organismes internationaux), la femme est considérée comme libre de son choix mais cela ne paraît pas toujours si simple dans la réalité. Qu'en est-il de la validité du consentement individuel dans une société où il n'est pas forcément habituel de demander son avis à une femme mais plutôt à celui qui paye les soins ou qui la prend en charge ? Dans le cas d'un projet de recherche, le problème est atténué puisque le test est gratuit pour la femme mais ce ne serait pas le cas dans un autre contexte. Les femmes, et en particulier les femmes enceintes sont une population vulnérable, souvent dépendante financièrement et cette dépendance est accentuée par l'état même de grossesse. Cette population deux fois vulnérable doit être réellement protégée avec encore plus de soins et être bien informée de ce à quoi elle s'expose. Une des conséquences directes de cela est qu'elle ne doit jamais être contrainte d'une façon ou d'une autre à réaliser le test ou venir chercher son résultat. Certaines changent d'avis entre le moment du test et celui du résultat. D'autres n'ont pas envie d'assumer une éventuelle mauvaise nouvelle durant la grossesse. Par ailleurs, recevoir un résultat de test pour le VIH alors que l'on est pas prêt à le recevoir est contre-productif. Il peut paraître choquant de laisser ainsi des personnes sans la connaissance de leur résultat (qu'il soit négatif ou positif) mais ce n'est pas au personnel de santé de choisir à la place de la femme le moment d'être informée de son résultat. D'un point de vue méthodologique, les femmes incluses dans l'essai sont probablement différentes de celles qui ne viennent pas chercher leurs résultats. Pour répondre à la question de la tolérance ou de l'efficacité de l'intervention, la femme n'a pas besoin d'être strictement représentative des femmes infectées par le VIH en général et ce n'est donc pas un obstacle à l'interprétation des résultats avec toutefois des réserves sur l'applicabilité de l'intervention.

Il est très important d'avoir le consentement éclairé des patients d'un essai. Le consentement éclairé est basé sur le principe que des personnes informées peuvent choisir librement de participer ou non à une recherche. Il est demandé afin de protéger la liberté de choix de l'individu et respecter son autonomie ¹. Il faut noter que dans un essai thérapeutique, a priori, le consentement des patients est sans cesse remis en cause par leur liberté de ne pas venir aux rendez-vous ou de ne pas prendre leurs médicaments. Dans notre expérience, il y a une adhésion extrêmement forte des femmes au traitement donné et il n'y a eu qu'une seule femme qui a été perdue de vue avant l'accouchement.

¹ Extrait de "International Ethical Guidelines for biomedical research involving human subjects". Report from Council for International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization. Geneva 1993; p 13.

Suivi de personnes infectées par le VIH et respect de la confidentialité

Dans une structure de soins, le personnel puis la population sont rapidement au courant qu'un dépistage du VIH et un suivi de personnes infectées par le VIH se réalisent dans la structure. Certains lieux dans des hôpitaux d'Abidjan sont ainsi clairement identifiés comme des lieux où il y a des sidéens. Quand il s'agit de personnes peu symptomatiques, la situation est un peu moins délicate mais tout doit être mis en œuvre pour que la confidentialité soit respectée. Dans notre expérience, en dehors du premier document où figure le nom de la personne (son dossier de dépistage), l'ensemble des documents, des prélèvements et des registres ne contiennent que des numéros codés. Nous avons séparé les lieux de dépistage, d'annonce et de suivi de la cohorte afin d'éviter un trop grand repérage par le personnel de santé. Les prélèvements sont réalisés par des membres du projet et les résultats sérologiques ne sont communiqués à personne en dehors du projet. Il est essentiel que le résultat soit rendu à la femme et à la femme seule. Ce résultat, sauf demande expresse de la femme, est rendu oralement et ne donne pas lieu à la délivrance écrite d'un résultat d'examen.

Même si le personnel de santé pourrait être tenté de prendre des distances avec l'annonce d'une "mauvaise nouvelle" en passant par un leader communautaire, un "responsable" de la famille, ceci n'est pas acceptable à moins que l'on ne considère la femme enceinte comme non responsable alors qu'on l'a considérée comme qualifiée pour donner son consentement, ce qui est paradoxal. Par contre la femme, elle, peut demander à l'équipe d'informer son partenaire ou quelqu'un d'autre si elle le souhaite et ne sait pas comment gérer cela. Toutes ces précautions n'empêchent pas les problèmes mais tentent de réduire au maximum les brèches de la confidentialité.

Cette situation rejoint celle à laquelle le personnel de santé est confronté lorsqu'une femme est informée qu'elle est séropositive, mais qu'elle ne se résout pas à en informer son partenaire. Le personnel du projet doit en discuter avec la femme et si possible inciter le partenaire à réaliser son propre test mais il est indispensable de préserver la confidentialité du résultat de la femme. Là encore, le choix de partager l'information avec son conjoint relève de la femme et d'elle seule, même si ce n'est pas toujours facile de vivre avec ce problème en tant que personnel de santé.

Prise en charge des patients dans un essai thérapeutique

Dans un projet de recherche tel qu'un essai thérapeutique, les patients inclus bénéficient d'une prise en charge médicale et du remboursement des frais provoqués par le fait d'être dans l'étude (tels que les frais de transport par exemple). Dans un contexte comme celui de l'Afrique, la prise en charge médicale durant l'essai (accès à une consultation médicale gratuite, à des médicaments et des examens ...), en l'absence de système de protection sociale, représentent un avantage important. Au Rwanda, dans la cohorte que nous suivions, la mortalité de 0 à 4 ans avait été diminuée au moins de moitié chez les enfants non infectés par le VIH en comparaison avec la mortalité "habituellement" observée de la jeune enfance au Rwanda. Cette situation n'est pas uniquement africaine. La définition du SIDA a été modifiée aux Etats-Unis en 1993 pour, entre autres choses, permettre à plus de personnes d'avoir accès à l'AZT. Certaines thérapeutiques ne sont accessibles en Europe et aux Etats-Unis que si l'on est dans un essai clinique. Il s'agit de trouver un équilibre entre offrir assez aux patients pour compenser les contraintes auxquelles ils se soumettent et des avantages excessifs qui influent nettement sur leur décision d'entrer dans un essai ou non. En l'absence de système de protection sociale, nous ne pouvons pas demander aux gens de ne pas désirer de compensation matérielle liée à leur participation à un essai thérapeutique qui demande temps et disponibilité. Offrir une prise en charge médicale durant l'essai est un avantage non négligeable. En revanche, il est un peu illusoire de prétendre que les patients peuvent être pris en charge après l'essai par le projet qui a mené la recherche. Dans notre cas, qu'en est-il des enfants non infectés par le VIH nés de mères infectées ? Doivent-ils être pris en charge par un organisme de recherche et jusqu'à quand ? Doit-on privilégier les personnes infectées et, en caricaturant, arriver à une situation où les personnes non-infectées par le VIH ne trouveraient aucun soutien à l'inverse des personnes infectées, ce qui en termes de prévention de l'extension de l'épidémie est peut-être improductif ! Il est impossible à quelque organisme de

recherche de se substituer aux pays quant à la prise en charge de leurs citoyens. Il s'agit plutôt de travailler en liaison avec des organismes de coopération bilatérale ou multilatérale afin que ceux-ci prennent le relais en terme d'aide à la prise en charge des patients infectés par le VIH qu'ils soient dans un essai ou non. C'est ce à quoi s'emploient l'ANRS et la Coopération française en Afrique par le biais de ce que l'on appelle l'action coordonnée n°12. La Coopération française à Abidjan par exemple soutient de façon importante l'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil du CHU de Treichville et d'autres structures de soins

Une caractéristique des essais de prévention de la transmission mère-enfant est qu'il s'agit d'essais où la personne incluse est "altruiste". L'essai n'est pas réalisé pour soigner la femme elle-même mais pour diminuer le risque d'infection par le VIH de son enfant. La mère, consciemment, fait le choix d'entrer dans ce type d'essai pour donner "une chance" à son enfant. Et ceci dans des pays où les thérapeutiques anti-rétrovirales sont indisponibles pour elles-mêmes. Ce n'est pas une situation facile. Cependant, quand on voit la compliance de ces femmes incluses dans notre essai, cet espoir enfin accessible semble être perçu comme très important. Les femmes ont réellement le sentiment d'agir, de faire quelque chose contre ce qui jusqu'à récemment était présenté comme une fatalité, la transmission du virus à leur enfant avec tout cela comporte de culpabilité et d'angoisse.

Parfois, dans le domaine du SIDA, il me semble que le mot "éthique" soit utilisé un peu au delà de ce qui relève vraiment de l'éthique médicale. Si l'on se réfère à un dictionnaire, la bioéthique est "l'ensemble des problèmes posés par la responsabilité morale des médecins et des biologistes dans leurs recherches et dans les applications de celles-ci". Comme cela a pu être rappelé à la conférence de Kampala¹, il n'est pas éthique d'administrer un traitement dont nous ne connaissons ni la tolérance ni l'efficacité. Une autre condition morale que doit remplir une recherche est d'être pertinente et correctement menée. Mener un essai thérapeutique sans respecter les conditions méthodologiques nécessaires à sa rigueur et à sa validité est scandaleux et n'a pas lieu d'être.

Éthiquement, l'usage du placebo doit répondre à certaines exigences avant d'être retenu, pour des raisons de validité scientifique d'un essai thérapeutique. Cet usage peut également dépendre du contexte dans lequel se déroule un essai. Dans notre cas, l'usage du placebo permet de s'assurer de la tolérance d'un produit potentiellement hématotoxique et anémiant chez des femmes enceintes très souvent anémiées en Afrique. Mais surtout, l'usage du placebo permet de répondre au problème angoissant que pose l'allaitement maternel des enfants nés de mères infectées par le VIH. Est-ce que la transmission du VIH par le lait maternel ne risque pas de réduire à néant tout effort d'intervention situé en amont tel que l'usage de produits antirétroviraux à la fin de la grossesse ou à la naissance ? En Afrique, à ma connaissance, aucun pays ne recommande l'allaitement artificiel des enfants nés de mère infectée par le VIH. En Afrique, le régime thérapeutique utilisé dans l'essai ACTG076/ANRS024 n'est malheureusement pas un régime pertinent si l'on considère le problème de l'allaitement maternel, en dehors même des problèmes de réalisation d'un tel essai dans les structures de santé africaines. Devant l'impossibilité d'appliquer ce régime en Afrique, une réflexion a été menée pour élaborer des régimes plus courts, moins coûteux et plus adaptés à la réalité du suivi des femmes enceintes en Afrique. Ce sont donc des régimes nouveaux dont l'efficacité est inconnue et qui nécessitent, d'un point de vue scientifique, une évaluation rigoureuse. Ne pas avoir de groupe contrôle ne permettrait pas de savoir la réelle efficacité de l'intervention mise en place.

La question du placebo a été soulevée par des associations de personnes infectées par le VIH dans le domaine des essais thérapeutiques et en particulier dans notre essai. Du point de vue des associations, il est cohérent d'être peu favorable ou opposé à cette pratique. Il ne s'agit pas obligatoirement d'un problème éthique, il peut s'agir d'un désaccord de nature "politique" entre les associations et les institutions responsables des essais. Il peut s'agir aussi d'un décalage entre la perception de la prise en charge des patients infectés par le VIH et la réalité de cette prise en charge là où se pratique l'essai. De quelle absence de soins parle-t-on

¹ Salamon R, Coulibaly IM, Wellfens-Ekra C, Méda N, Ouango JG. Pays en développement et recherche sur le SIDA : les problèmes éthiques. IXème Conférence Internationale sur le SIDA et les MST en Afrique. 10-14 Décembre 1995. Kampala, Ouganda. Résumé WeD240.

en évoquant le placebo alors qu'il n'y a aucune thérapeutique anti-rétrovirale disponible en Afrique ? Il est à noter que les réactions d'associations de personnes infectées sont parfois différentes entre le Nord et le Sud. A Abidjan, certaines personnes de ces associations ont exprimé l'opinion que, en l'absence de toute thérapeutique anti-rétrovirale pour les femmes infectées par le VIH, avoir une chance sur deux d'avoir de l'AZT est déjà positif, en plus du suivi clinique et de la prise en charge médicale auxquels elles ont accès. L'essai thérapeutique n'est clairement qu'une situation d'attente. Une fois l'essai terminé, si l'efficacité de l'intervention est établie, l'accessibilité du produit sera négociée beaucoup plus facilement par les institutions nationales et internationales de santé avec les laboratoires qui la fabriquent si les résultats obtenus sont scientifiquement indiscutables.

Il y a 2 ou 3 ans, l'usage d'antirétroviraux en Afrique paraissait encore un objectif très lointain. En 1996, il me semble qu'un changement s'est produit et que certains traitements pourraient devenir accessibles en Afrique. Je pense en particulier à l'AZT qui devrait tomber dans le domaine public en 1997 et pouvoir donner lieu à l'apparition de génériques.

Les essais thérapeutiques sont difficiles à mettre en œuvre et à réaliser et ce n'est pas un mince apport des associations de personnes infectées et de comités nationaux d'éthique de veiller que la recherche en Afrique ne soit plus une recherche que l'on a pu qualifier de "safari" mais une recherche menée dans l'intérêt des populations concernées et de façon adaptée à la réalité locale. Il s'agit de les mener le plus honnêtement et le plus correctement possible tout en préservant la rigueur méthodologique nécessaire. En particulier ils doivent s'accompagner de grandes précautions dans le domaine du consentement et de la confidentialité. C'est en veillant avant tout au respect des personnes qui sont associées à nos recherches que nous pouvons espérer mener des recherches pertinentes, correctes sur le plan méthodologique et dans le respect de l'éthique médicale.

Ce texte est dédié au Docteur Thierry Berche.

Mes remerciements à Mlle Katia Castetbon et M Laurent Vidal pour leur lecture critique de ce document.





CODESRIA

Conseil pour le développement
de la recherche en sciences
sociales en Afrique



L'Institut français
de recherche scientifique
pour le développement
en coopération

COLLOQUE INTERNATIONAL

SCIENCES SOCIALES ET SIDA EN AFRIQUE

BILAN ET PERSPECTIVES

Communications — Volume 2

4-8 novembre 1996

Sali Portudal, Sénégal

4-8 november 1996

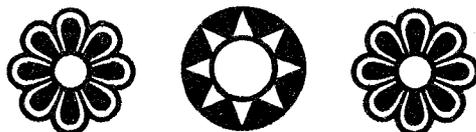
INTERNATIONAL SYMPOSIUM

SOCIAL SCIENCES AND AIDS IN AFRICA

REVIEW AND PROSPECTS

Papers — Volume 2

C.E.D.I.D. - IRD



Dakar
Codesria - CNLS - Orstom
octobre 1996

INV 54689