

14. Essais thérapeutiques pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH.

Questionnement au quotidien et légitimité scientifique

Philippe Msellati

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 liés à la recherche médicale. L'éthique médicale fait l'objet de débats, de recommandations et de règles de fonctionnement qui ont été définies et élaborées depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, après les expériences pseudoscientifiques menées dans les camps de concentration. Comme pour d'autres pathologies, le sida a mis en évidence les difficultés du modèle de soins occidental quand il est mis en place dans d'autres contextes socioculturels. Il a par ailleurs soulevé des problèmes spécifiques en relation avec la perception des populations de cette maladie, considérée comme "hypercontagieuse" et partant génératrice d'exclusion et de peurs irrationnelles qui concernent l'ensemble des acteurs sociaux.

Ce texte s'attache aux problèmes rencontrés dans la pratique de 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 que connaît la pratique médicale "clinicienne" en Afrique face au sida. Les opinions exprimées ici 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

¹ Ce projet, intitulé DITRAME (Diminution de la transmission mère-enfant) est financé par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS, 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), du CHR Sanou Souro (Bobo Dioulasso), et dans les formations sanitaires de Yopougon 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. En février 1998, la publication des résultats d'un essai analogue réalisé en Thaïlande, montrant une diminution de 50 % de la transmission de la mère à l'enfant, a entraîné l'arrêt du bras placebo et la poursuite de l'essai en ouvert.

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 des cas de sida pédiatrique. Aussi de nombreuses équipes mènent actuellement des études dans ce domaine.

La proposition de dépistage du VIH

Avant de pouvoir proposer une intervention chez des femmes enceintes infectées par le VIH et leurs nouveau-nés, et en dehors même du problème de son efficacité, il y a toute 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.

Le test de dépistage du VIH est systématiquement proposé aux femmes enceintes de 18 ans et plus¹. Il fait l'objet d'une première demande de consentement spécifique après un entretien d'information sur le VIH. Le consentement est recueilli sous forme écrite. L'essai thérapeutique d'administration d'AZT chez la femme enceinte n'est pas évoqué à ce stade, sauf si la femme demande ce qu'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 concernées, c'est-à-dire celles qui se sont révélées infectées par le VIH et sont venues chercher leur résultat. Quand la femme n'est pas infectée par le VIH, ce résultat lui est communiqué au cours d'une séance post-test durant laquelle les conseils de prévention sont repris.

Un des premiers problèmes est le niveau de compréhension de la femme enceinte. Le plus souvent elle a entendu parler du sida ; le test lui est expliqué, mais 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. Il est nécessaire d'aborder cet aspect des choses au cours de l'entretien pré-test.

Cela amène à soulever le problème du *consentement*. L'accord est demandé à la femme prélevée, donc 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 la culture occidentale moderne, la femme est considérée comme libre de son choix, mais cela n'est 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 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, ce qui ne serait pas le cas dans un autre contexte. Les femmes, et en particulier les femmes enceintes, sont une population vulnérable, souvent dépendantes financièrement, la

¹ Les modalités du test de dépistage VIH dans notre essai (ANRS 049) ont été décrites lors d'une intervention au Colloque de Sali (Coulibaly *et al.* 1996).

dépendance étant accentuée par l'état de grossesse. Cette population deux fois vulnérable doit être réellement protégée et 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 à 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 qu'on n'est pas prêt à le recevoir est inutile. 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. Ce n'est donc pas un obstacle à l'interprétation des résultats de l'essai.

Il est très important d'avoir le consentement éclairé des patients d'un essai. Le consentement éclairé est fondé sur le principe que des personnes informées peuvent choisir librement de participer ou non à une recherche. Ce consentement est demandé afin de protéger la liberté de choix de l'individu et respecter son autonomie (WHO 1993 : 13). 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.

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 s'y réalisent. 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 dossier de dépistage où figure le nom de la personne, 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 peut être tenté de prendre des distances avec l'annonce d'une "mauvaise nouvelle" en passant par un leader communautaire, un "responsable" de la famille, cela n'est pas acceptable, à moins qu'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 ruptures de la confidentialité.

Cette situation est semblable à celle à laquelle le personnel de santé est confronté quand 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, ce qu'ils ont rarement fait dans notre essai, 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 professionnel 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 (Lepage *et al.* 1993), la mortalité de 0 à 4 ans a été diminuée au moins de moitié chez les enfants non infectés par le VIH en comparaison avec la mortalité "habituellement" observée dans la jeune enfance. Cette situation n'est pas uniquement africaine. La définition du sida a été modifiée aux Etats-Unis en 1993 pour permettre, en particulier, 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 inclus 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 donner 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 serait probablement 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 ¹.

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 fait le choix d'entrer dans ce type d'essai pour donner "une chance" à son enfant, dans des pays où les thérapeutiques antirétrovirales 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 semble que le mot "éthique" est utilisé au delà de ce qui relève vraiment de l'éthique médicale. Si 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 » (*Petit Larousse Illustré* 1995 : 142). Comme l'a dit le Professeur Salamon (*Salamon et al.* 1995), il n'est pas éthique d'administrer un traitement dont on ne connaît 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.

Ethiquement, l'usage du placebo doit répondre à certaines exigences : en particulier il est utilisé lorsqu'il n'existe pas de traitement de référence reconnu et réalisable. 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

¹ C'est ce à quoi s'emploient l'ANRS et la Coopération française en Afrique par le biais de l'Action Coordinée n°12. Ainsi la Coopération française à Abidjan soutient de façon importante l'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil du CHU de Treichville ainsi que d'autres structures de soins.

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. Le régime thérapeutique utilisé dans l'essai ACTG076/ANRS024 n'y 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, puisque l'exposition au virus se prolonge bien au delà de la durée du régime thérapeutique. Devant l'impossibilité d'appliquer ce régime en Afrique à large échelle, 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 (Dabis *et al.* 1995). 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 en évoquant le placebo alors qu'il n'y a aucune thérapeutique antirétrovirale 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 qu'en l'absence de toute thérapeutique antirétrovirale pour les femmes infectées par le VIH, il est déjà positif d'avoir une chance sur deux d'avoir de l'AZT, en plus du suivi clinique et de la prise en charge médicale auxquels elles ont accès, quand on met cela en comparaison avec l'absence de prise en charge usuelle dans ce contexte. 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 enco-re un objectif très lointain. Certains traitements pourraient devenir accessibles en Afrique. L'AZT, par exemple, a déjà donné 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 à ce que la recherche en Afrique ne soit plus une recherche qu'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 faut les mener le plus honnêtement et le plus correctement possible tout en préservant la rigueur méthodologique nécessaire. En particulier ces essais 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, dans le respect de l'éthique médicale.

Bibliographie

- COULIBALY D., MSELLATI P., DEDY S., 1996, « Aspects psychosociaux du dépistage VIH-sida chez les femmes enceintes à Abidjan en 1995 », in CODESRIA, CNLS, ORSTOM, *Colloque International "Sciences sociales et sida en Afrique. Bilan et perspectives"*. *Communications*, volume 1 : 407-414.
- DABIS F., MANDELBROT L., MSELLATI P., VAN DE PERRE P., 1995, « Zidovudine to decrease mother-to-child transmission of HIV-1 : is it good for developing countries ? », *AIDS*, 9 : 204-206.
- LEPAGE P., VAN DE PERRE P., MSELLATI P., HITIMANA D.G., SIMONON A., VAN GOETHEM C., MUKAMABANO B., KARITA E., STEVENS A.M., MATHIEU G., SALAMON R., DABIS F., 1993, « Mother-to-child transmission of HIV-1 and its determinants. A cohort study in Kigali, Rwanda », *American Journal of Epidemiology*, 137 : 589-599.
- SALAMON R., COULIBALY I.M., WELFFENS-EKRA C., MEDA N., OUANGO J.G., 1995, « Pays en développement et recherche sur le sida : les problèmes éthiques », IX^e Conférence Internationale sur le Sida et les MST en Afrique. 10-14 décembre 1995. Kampala, Ouganda. Résumé WeD240.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993, *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*, Report from Council for International Organizations of Medical Sciences and World Health Organization, Geneva, WHO.

Philippe MSELLATI, *Essais thérapeutiques pour diminuer la transmission mère-enfant du VIH. Questionnement au quotidien et légitimité scientifique*

Résumé — Ce texte aborde la question des essais thérapeutiques menés en Afrique, en particulier dans le domaine de la prévention de la transmission mère-enfant du VIH. Il présente les problèmes et les questions soulevés lors de la proposition du dépistage du VIH (compréhension, consentement...), lors du suivi de personnes infectées par le VIH, dans le respect de la confidentialité, et lors de la prise en charge des patients dans un essai thérapeutique. Enfin, la dernière partie concerne les aspects éthiques de la recherche et la discussion sur l'usage du placebo dans les essais cliniques.

Mots clés : essai clinique • transmission mère-enfant • VIH • Afrique • éthique.

Philippe MSELLATI, *Clinical trials to reduce mother-to-child transmission of HIV. Day to day issues and scientific legitimacy*

Summary — This text raises specific issues of clinical trials carried out in Africa, especially in the field of prevention of mother-to-child transmission of HIV. It shows issues and questions met when HIV testing is proposed (understanding, consent...), about follow-up of HIV-infected persons, about confidentiality and care management of patients in the context of a clinical trial. The final part of the text has to do with ethical aspects related to research and participate to the discussion around the use of placebo in clinical trials.

Keywords: clinical trial • mother-to-child transmission • HIV • Africa • ethics.