



CONSEIL NATIONAL DU SIDA
25-27 RUE D'ASTORG
75008 PARIS
T. 33 [0]1 40 56 68 50
F. 33 [0]1 40 56 68 90
CNS.SANTE.FR

AVIS

ETHIQUE DE LA RECHERCHE

FR

4 DÉCEMBRE 2001

AVIS SUR LES ENJEUX ÉTHIQUES DE L'ACCOMPAGNEMENT MÉDICAL DES COUPLES PRÉSENTANT UN RISQUE VIRAL IDENTIFIÉ ET DÉSIRANT UN ENFANT

Sur proposition de la commission « Aspects médicaux »¹

Responsable de la commission : monsieur le professeur Jean-Albert GASTAUT

Membres de la Commission :

- monsieur Jean-François BLOCH-LAINE
- madame le professeur Françoise BRUN-VEZINET
- madame Dominique COSTAGLIOLA
- madame Claudine HERZLICH
- madame le professeur Christine KATLAMA
- madame le professeur Catherine LEPORT
- monsieur Alain MOLLA
- monsieur Philippe URFALINO

Rapporteurs : François BUTON, Anne MARIJNEN et Mathieu THEVENIN

Le présent avis fait suite aux avis relatifs à la prise en charge des couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH, précédemment adoptés par le Conseil national du sida². Il concerne en premier lieu les couples sérodifférents dont la femme est séropositive pour le VIH et qui désirent un enfant. A la demande notamment de l'association AIDES-Fédération nationale, le Conseil national du sida (CNS) a chargé sa Commission Aspects médicaux de réfléchir aux enjeux éthiques de l'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP) de ces couples, et de l'accompagnement à leur proposer. Cet avis porte plus généralement, en second lieu, sur les enjeux éthiques soulevés par le désir d'enfant des couples présentant un risque viral : ceux, d'une part, dont l'homme et la femme sont séropositifs pour le VIH ; ceux, d'autre part, dont un (ou les deux) membre(s) est (sont) atteint(s) par une autre infection virale que le VIH, ou par plusieurs infections virales.

Le CNS ne peut que se féliciter des dispositions relatives à la prise en charge en AMP des patients à risque viral qui ont été arrêtées, le 10 mai dernier, par le ministre délégué à la santé³. La modification des règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en la matière satisfait, pour une large part, aux recommandations que le CNS a émises il y a plus d'un an en faveur d'une prise en charge en AMP des couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH. En outre, ces dispositions rendent possible la prise en

¹ La commission Aspects médicaux ayant achevé son projet d'avis au mois de juin, il aurait dû être discuté puis adopté lors de la réunion de l'assemblée plénière du Conseil national du sida en septembre. Le délai pris dans la nomination ou le renouvellement d'une partie de ses membres a contraint le Conseil à différer cette adoption de trois mois.

² Avis sur les problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative, Conseil national du sida, Comité Consultatif National d'Ethique, 10 février 1998 ; Avis sur l'assistance médicale à la procréation pour les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH, Conseil national du sida, 4 avril 2000.

³ Arrêté du 10 mai 2001 modifiant l'arrêté du 12 janvier 1999 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation, *Journal officiel*, 15 mai 2001, p.7735-7737.

charge des couples lorsque la femme est séropositive pour le VIH, et quand l'un ou les deux membres sont infectés par les virus des hépatites C (VHC) ou B (VHB).

Si le CNS approuve le fait que soit levée une interdiction de principe d'accès à l'AMP qui présentait un caractère discriminatoire à l'endroit d'un certain nombre de couples, il regrette cependant que l'arrêté ne définisse aucun cadre précis pour la prise en charge en AMP des couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH et qu'il n'autorise pas expressément la prise en charge des couples présentant plusieurs risques viraux.

Il juge en outre nécessaire que les pratiques cliniques et biologiques des établissements agréés pour les pratiques de l'AMP et disposés à assurer la prise en charge particulière des patients présentant un risque viral obéissent à des règles plus strictes. Les centres d'AMP autorisés à prendre en charge ces couples devraient comprendre une équipe pluridisciplinaire associant aux spécialistes de la biologie et de la clinique de la reproduction, dans le cadre d'une collaboration continue, des spécialistes de la prise en charge biologique, virologique et clinique de l'infection à VIH et, plus généralement, des infections virales. Les centres disposant d'une expérience de coopération avec des Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (CISIH) semblent ainsi les mieux armés pour offrir la prise en charge la plus adaptée aux couples présentant un risque viral.

De surcroît, l'adoption de ces dispositions réglementaires ne saurait résoudre l'ensemble des problèmes qui se posent aux couples présentant un risque viral, ne serait-ce que parce que le recours à l'AMP ne constitue pas une nécessité pour tous les couples à risque viral – en particulier les couples sérodifférents dont la femme est séropositive pour le VIH et qui ne connaissent pas de problèmes de fertilité.

1 LES COUPLES SÉRODIFFÉRENTS DONT LA FEMME EST SÉROPOSITIVE POUR LE VIH

1.1 LES PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE

LE DEVOIR D'INFORMATION DES COUPLES

Si les progrès réalisés dans la prise en charge médicale de l'infection par le VIH justifient l'expression croissante d'un désir de procréer, les couples concernés doivent être pleinement avertis de la persistance de risques médicaux pour l'enfant à naître⁴.

Les couples sérodifférents dont la femme est séropositive sont de plus en plus nombreux à exprimer un désir d'enfant très intense. Deux évolutions principales motivent l'expression croissante de ce désir. D'une part, les traitements antirétroviraux ont amélioré l'état de santé de très nombreuses personnes vivant avec le VIH, augmentant ainsi notablement leurs perspectives de vie et permettant la recherche d'un retour à une existence « normale », notamment sur les plans professionnel et familial. D'autre part, un suivi attentif de la grossesse et de l'état de santé de la femme enceinte, ainsi que les pratiques thérapeutiques actuelles avec administration d'antirétroviraux à la mère et à l'enfant éventuellement combinée à une césarienne programmée, ont permis d'abaisser le risque de transmission du VIH de la mère séropositive à l'enfant. Cette avancée thérapeutique se traduit aujourd'hui par une diminution de la transmission de la mère à l'enfant à un taux estimé entre 1 et 2 % des naissances.

Même quand une femme séropositive au VIH bénéficie d'une telle prise en charge durant sa grossesse et à l'accouchement, des risques plus ou moins attestés demeurent néanmoins pour l'enfant.

Le risque de contamination de l'enfant par transmission verticale est aujourd'hui très faible, mais il n'est pas nul. Aussi doit-il impérativement faire l'objet d'une information complète, précise, et régulièrement actualisée, aux couples désirant procréer.

Un second type de risques éventuels pour l'enfant né de mère séropositive au VIH réside dans la toxicité potentielle des traitements antirétroviraux. Celle-ci fait l'objet de débats au niveau international, et demeure pour partie encore inconnue. Cependant, la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, se manifestant par une atteinte neurologique éventuellement grave, voire létale, a été suffisamment établie par des études françaises pour être reconnue comme un risque. Aussi faible semble-t-il être, ce risque, dont l'évaluation doit être poursuivie, doit lui aussi impérativement faire l'objet d'une information exhaustive aux couples désirant un enfant. Ceux-ci devraient de même être informés de la possible survenue d'anomalies liées aux médicaments, encore inconnues et à révélation tardive, chez l'enfant.

Si le désir d'enfant est d'abord l'affaire du couple, et si le choix de faire un enfant relève de sa responsabilité, le premier devoir du médecin sollicité, quel qu'il soit (gynécologue, omnipraticien, infectiologue, etc), consiste donc à délivrer, ou à faire délivrer par un médecin référent, l'information la plus détaillée et la plus objective possible sur les types, les niveaux, les déterminants et les implications des risques que constituent, pour l'enfant à naître, la transmission verticale du VIH et la toxicité médicamenteuse.

⁴ Le devoir d'information des couples tel qu'il est ici exprimé paraît répondre aux termes de l'article L. 1111-1 nouveau du code de la santé publique créé par l'article 6 du projet de Loi relatif aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Il va de soi que la délivrance de telles informations doit aussi être l'occasion pour le médecin de rappeler les principes élémentaires de précaution contre la transmission du VIH (par voie sexuelle aussi bien que sanguine), même si ces couples ont en général adopté les comportements préventifs appropriés. Par ailleurs, il est essentiel de présenter à la femme un pronostic de l'évolution de son infection virale à terme, ou, au moins, de l'orienter vers un médecin en mesure de le faire. De même, le médecin sollicité par un couple désirant un enfant et dont la femme est séropositive doit s'assurer que celle-ci bénéficie d'un suivi gynécologique régulier et de qualité, et, à défaut, tout faire pour améliorer la prise en charge médicale sur ce plan.

En tout état de cause, les informations transmises et les conseils donnés doivent préserver le libre-arbitre du couple, tout en apportant tous les éléments utiles à leur réflexion et à leur décision. Il s'agit d'ailleurs ici autant de communication que d'information. On ne saurait trop, en effet, insister sur l'importance de vérifier que les deux membres du couple se sont bien appropriés les informations transmises et sont en mesure de les reformuler.

L'ACCOMPAGNEMENT PAR LE MÉDECIN

Dans les cas où, une fois ces informations reçues et comprises, le couple confirme sa décision de concevoir un enfant, le médecin doit accompagner médicalement ce projet. Accompagner médicalement un projet parental, c'est d'abord expliquer au couple les modalités de l'auto-insémination et les mesures essentielles permettant d'éviter la contamination de l'homme par le VIH. Ce peut être également proposer au couple la réalisation d'un bilan de fertilité ; quand le médecin prescrit un tel bilan, il lui incombe, dès lors qu'une infertilité serait diagnostiquée, de faciliter l'accès du couple à une forme appropriée d'AMP, insémination intra-utérine, fécondation in vitro (FIV) ou injection intra-cytoplasmique d'un seul spermatozoïde (ICSI). Lors de la survenue d'une grossesse, le médecin doit en outre s'assurer de la mise en œuvre du traitement antirétroviral le plus adapté.

Afin d'améliorer le suivi gynécologique des femmes séropositives aussi bien en ce qui concerne l'infection par le VIH que la grossesse elle-même et de garantir un accompagnement médical de qualité aux couples dont la femme est séropositive et désirant procréer, le CNS considère que la contribution des équipes spécialisées des CISIH est incontournable. Il recommande donc que, là où elles n'existent pas, soient établies des formes régulières de collaboration entre d'une part les équipes de biologistes et médecins de la reproduction, d'autre part les pédiatres de la période périnatale, enfin les médecins spécialistes de la prise en charge des personnes infectées par le VIH, habituellement réunis dans le cadre d'un CISIH.

Il faut reconnaître à tout médecin (généraliste, gynécologue, infectiologue, etc.) la possibilité de ne pas s'impliquer dans un tel accompagnement médical. Mais il est alors de son devoir d'orienter les couples vers d'autres praticiens, susceptibles de répondre à leur demande, idéalement les équipes des CISIH. Aucun refus de principe ne saurait être toléré sans que ce devoir d'orientation ne soit rempli.

Il importe que soit clarifiée, sur le plan juridique, la responsabilité civile du médecin vis-à-vis de l'enfant à naître. Le CNS souhaite que, en-dehors d'une faute médicale avérée, l'accompagnement médical du désir d'enfant d'un couple dont la femme est séropositive et qui désire procréer n'engage pas la responsabilité civile du médecin, dès lors que celui-ci contribue à réaliser le choix du couple clairement exprimé, dans le respect des règles de bonne pratique formulées par les autorités compétentes et après information sur les risques pour l'enfant à naître.

LA SENSIBILISATION DU CORPS MÉDICAL AU DEVOIR DE FORMATION ET D'INFORMATION

Il échoit aux autorités publiques de sensibiliser à ce devoir d'information non seulement les professionnels de santé (équipes des CISIH, généralistes, gynécologues, etc.), mais aussi l'ensemble des acteurs participant à la prise en charge des problèmes que rencontrent les personnes atteintes par le VIH. Un effort important de sensibilisation et de formation doit donc être entrepris sur les possibilités de procréation et sur les risques qui peuvent y être liés chez les couples sérodifférents dont la femme est séropositive pour le VIH. Cet effort doit également viser les équipes des centres d'AMP.

1.2 LA PRISE EN CHARGE EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

ADOPTER DES CRITÈRES RÉVISABLES

L'arrêt du 10 mai 2001 déjà évoqué a délimité les règles encadrant la pratique d'AMP en faveur des couples dont la femme est séropositive pour le VIH. Il précise notamment que les critères cliniques, immunologiques et virologiques d'admission à l'AMP établis pour les couples sérodifférents dont l'homme est séropositif pour le VIH s'appliquent également aux couples dont la femme est séropositive pour le VIH.

Compréhensible sur le plan du traitement équitable des couples, le principe d'identité des règles quel que soit le couple sérodifférent considéré devrait cependant être appliqué avec précaution. Il semble en effet nécessaire, dans le cas des couples dont la femme est séropositive pour le VIH, que ces critères, notamment les critères virologiques, soient établis en tenant compte de la sévérité de l'infection de la mère et du risque de transmission du VIH à l'enfant.

Plus généralement, les critères établissant les seuils d'accès à l'AMP devront être régulièrement révisés en fonction des progrès des connaissances sur les paramètres médicaux de progression de l'infection à VIH, et sur les effets des antirétroviraux pour l'enfant à naître.

La définition de ces critères et leur révision régulière doivent s'accompagner de la poursuite effective de la surveillance épidémiologique des enfants nés de mères séropositives (cf. l'enquête périnatale française), en liaison avec l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Ceci implique également la mise en œuvre d'un système de surveillance et d'alerte ainsi que les recherches nécessaires concernant d'éventuelles toxicités des traitements sur les enfants.

EXPLICITER LES TERMES DE LA RELATION THÉRAPEUTIQUE

La décision de prise en charge en AMP des couples implique un consentement mutuel entre l'équipe pluridisciplinaire et le couple quant aux critères ayant présidé à cette prise en charge. Le consentement devrait être recueilli de manière explicite sur la base d'une information précise, actualisée et correctement comprise quant aux risques encourus.

2 LA PRISE EN CHARGE EN AMP DES COUPLES DONT L'HOMME ET LA FEMME SONT SÉROPOSITIFS POUR LE VIH

2.1 RECONNAÎTRE LA POSSIBILITÉ D'UNE PRISE EN CHARGE EN AMP

Les couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH peuvent, indépendamment d'une éventuelle infertilité de l'un ou de l'autre, avoir besoin d'une prise en charge en AMP afin de réduire le risque de surcontamination. Le recours aux activités d'AMP telles que la FIV ou l'ICSI est en outre indispensable à la procréation en cas d'infertilité au sein du couple.

Sur le plan technique, la prise en charge de ces couples en AMP s'apparente à celle des couples sérodifférents dont l'homme est séropositif.

Il apparaît donc nécessaire que l'arrêté précité du 10 mai 2001 soit complété de manière à autoriser explicitement la prise en charge en AMP des couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH, et à en encadrer les modalités d'exercice.

2.2 ETABLIR LES CRITÈRES D'ACCÈS À L'AMP

Sur le plan éthique, la plupart des principes évoqués dans la partie précédente demeurent valables pour ces couples :

- devoir d'information de l'équipe médicale sur les perspectives concernant la santé des parents et sur les risques éventuels pour l'enfant, et recueil d'une réelle compréhension de la part du couple ;
- possibilité pour l'équipe, en cas de désaccord interne, de ne pas s'impliquer dans la prise en charge à condition d'orienter le couple vers une autre équipe ;
- accord explicite sur le partage des responsabilités entre le couple et l'équipe médicale, fondé sur une connaissance claire et complète des risques encourus et des critères médicaux ayant présidé à la décision de prise en charge.

Le CNS considère que le respect de ces principes est d'autant plus important que l'accès à l'AMP des couples dont les deux membres sont séropositifs pour le VIH pose de manière encore plus aiguë et délicate la question des perspectives de vie à terme des futurs parents.

De même, comme chez les couples sérodifférents dont la femme est séropositive, les critères cliniques, immunologiques et virologiques déterminant l'accès à l'AMP doivent pouvoir être établis et révisés en fonction des progrès de la connaissance quant à leurs effets relatifs sur les risques pour l'enfant à naître.

3 LA PRISE EN CHARGE DES COUPLES DONT L'UN OU LES DEUX MEMBRES PRÉSENTENT PLUSIEURS RISQUES VIRAUX

Le CNS attire l'attention des pouvoirs publics sur le fait que l'arrêté du 10 mai 2001 ne mentionne pas les problèmes posés par la prise en charge des couples dont l'un ou les deux membres présentent plusieurs risques viraux, par exemple en raison d'une co-infection par le VIH et le VHC et/ou le VHB.

Ces problèmes, qui concernent notamment les critères médicaux d'admission à l'AMP, la toxicité des traitements et leur interaction, compliquent considérablement les conditions de délivrance d'une information complète et claire, le choix des couples et la décision des équipes médicales.

Là encore, quelles que soient les réserves exprimées par certains médecins, ces informations doivent préserver le libre-arbitre du couple, tout en apportant tous les éléments disponibles utiles à leur réflexion et à leur décision.

LISTE DES PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Pour sa demande de saisine, le Conseil national du sida remercie Monsieur Christian Saout, Président de l'association AIDES.

Le Conseil national du sida remercie très vivement les personnes ayant bien voulu être auditionnées par l'assemblée plénière et la commission « Aspects médicaux ».

- Madame le docteur Béatrice Barret, Unité 292 INSERM, Hôpital de Bicêtre ;
- Madame le docteur Françoise Bavoux, pharmacologue au Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV), Cochin/Saint-Vincent de Paul/La Roche-Guyon ;
- Monsieur le docteur Jean-Louis Benifla, Société Française de Gynécologie, Hôpital Bichat, Paris ;
- Monsieur le docteur Alain Berrebi, Fédération de Gynécologie-Obstétrique, CECOS Midi-Pyrénées, Centre Hospitalier Universitaire de La Grave, Toulouse ;
- Madame le docteur Sophie Choulka, médecin évaluateur en pharmacovigilance à l'AFSSaPS ;
- Madame le professeur Marty-Double, Vice-Présidente de l'association AIDES ;
- Madame le docteur Pierron, responsable de la bio-vigilance à l'AFSSaPS ;
- Monsieur Christian Saout, Président de l'association AIDES ;
- Madame le docteur Catherine Tchinou, évaluatrice du retentissement des médicaments administrés au cours de la grossesse ou de l'allaitement à l'AFSSaPS.

Le Conseil remercie également, pour leur contribution étroite à la rédaction de cet avis, les membres du Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé, et tout particulièrement son président Monsieur le professeur Didier Sicard.

Le présent document a été adopté à une majorité des membres du Conseil national du sida, réuni en assemblée plénière le mardi 4 décembre 2001.

Treize membres ont voté pour l'adoption de l'avis. Trois se sont abstenus. Aucun n'a voté contre.

VIRAL RISK AND MEDICAL SUPPORT FOR COUPLES INTENDING TO PROCREATE IN FRANCE

Jean-Albert GASTAUT, Jean-François BLOCH-LAINE, Françoise BRUN-VEZINET, Dominique COSTAGLIOLA, Claudine HERZLICH, Christine KATLAMA, Catherine LEPORT, Alain MOLLA, Philippe URFALINO, members of the French National Aids Council (CNS)

The French National Aids Council has examined the ethical issues of access to medically assisted reproduction (MAR) for persons living with HIV. Significant advances in HIV treatment have arisen life expectancy, reducing HIV viral load. Together with cesarean section they allowed to reduce the risk for vertical transmission. Therefore a growing number of HIV positive persons requested reproductive assistance.

The NAC has considered essential to avoid any discrimination in the access to MAR for PLWHIV or at viral risk. Besides, ethical questions do not limit themselves to MAR, they may be tackled in the general frame of medical support in a context of viral risks (HIV and hepatitis).

ETHICAL ISSUES LINKED TO MEDICAL SUPPORT IN A CONTEXT OF VIRAL RISK

PATIENT INFORMATION AND CONSENT

When sero-discordant (male or woman positive) or HIV-positive couples ask for medical advice regarding pregnancy they should be given all the necessary elements for their own decision making, respectfully of their free-will. The physician must make sure that the following informations have been handed over and understood :

- basic precautionary principles on HIV and HBC/HBV transmission
- prognosis of the evolution of the infection and the life prospect for the person infected
- risks that a child could become infected
- risks to the child of being exposed to severe adverse events due to antiretroviral drugs in utero.

Decision to provide a couple with fertility assistance implies mutual consent between the multidisciplinary team and the couple as regards criteria for such access to care.

MEDICAL SUPPORT AND ORIENTATION

- Whenever the physician should refuse medical support it is his duty to refer the couple to other physicians who will provide this support. The physician liability with regards to the infant should not be involved, except proven malpractice, insofar he has complied with good practices procedures recommended and provided the information above mentioned
- Interdisciplinary support is needed and regular co-operation should be set up between biologists, reproduction specialists, perinatal paediatricians, HIV specialists and psychologists
- The criteria which set the levels of access to fertility assistance must be regularly re-appraised according to progress in knowledge on the medical parameters for HIV progression and the possible effects of HAART on the offspring.

THE NECESSARY EVOLUTION OF THE REGULATIONS

After two previous reports of the French National Aids Council concerning MAR and HIV discordant couples (male positive), French Minister of Health implemented most of the NAC recommendations in the regulations issued on the 10th may 2001 on fertility assistance for patients at viral risks. Still, regulations should be completed in order to :

- specifically authorise fertility assistance for couples where both partners are infected, then define procedures and criteria regularly updated for access to fertility assistance
- set up a long-term follow-up of children exposed to antiretroviral therapy during pregnancy. This cohort study could help to detect and prevent adverse effects of HAART exposure.