



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

RAPPORT SUIVI D'UN AVIS

ETHIQUE DE LA RECHERCHE

FR

23 MAI 1996

RAPPORT SUIVI D'UN AVIS SUR LA POSSIBILITÉ DE RECRUTER, PARMIS LES VOLONTAIRES DES ESSAIS VACCINAUX DE L'ANRS, DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

RAPPORT

Le Conseil national du sida s'est saisi de la question du recrutement éventuel parmi les volontaires des essais vaccinaux des femmes en âge de procréer. Après avoir auditionné successivement Mme Françoise LINARD, MM. Jean-Paul LEVY, Gilles PIALOUX, Yves SOUTEYRAND et Didier SICARD, le Conseil national du sida a retenu les éléments suivants :

1. LES ESSAIS VACCINAUX EN MATIÈRE DE VIH

La recherche d'un vaccin fait partie des missions de la communauté scientifique et médicale. Les vaccinations sont à la base de la lutte et de la prévention de nombreuses maladies infectieuses graves contre lesquelles on ne dispose pas de traitement ou sinon de façon limitée. Malgré les difficultés inhérentes à la biologie du VIH (variations génétiques) et les aléas de cette recherche, celle-ci doit être poursuivie en raison de la gravité de l'infection à VIH et de l'extension de l'épidémie.

On peut envisager qu'il existe d'autres modes de prévention et que ceux-ci puissent être mis en oeuvre dans les pays développés. Il n'en resterait pas moins que la vaccination aurait un intérêt dans les pays du tiers monde là où l'épidémie est la plus importante, la moins contrôlée et où les autres modes de prévention sont encore plus difficiles à mettre en oeuvre.

• Historique des essais en France depuis 1991

A ce jour, ce type d'essais est pratiqué aux Etats-Unis et en France. On envisage de les développer dans quatre pays en voie de développement (Thaïlande, Ouganda, Rwanda et Brésil).

En France, six essais vaccinaux ont été menés depuis 4 ans, consistant à injecter chez des volontaires sains des peptides associés à des adjuvants, ou des virus aviaires vecteurs. Les sérologies VIH ainsi obtenues sont faussement positives : elles sont positives mais non liées au virus, comme le sont d'éventuelles réponses des cellules cytotoxiques.

Ces essais français sont de phase I et ont pour but d'obtenir des informations sur la réponse immune. Ce type de préparation ne suscite généralement pas d'inquiétudes en matière de toxicité directe. Il s'agit pour l'instant d'essais de phase I à long terme, mais d'autres, « accélérés », sont à prévoir pour 1996. Une série supplémentaire d'essais de phase I sera donc pratiquée, dans le but de déterminer la possibilité d'améliorer la réponse des cellules tueuses (il semble difficile d'améliorer la réponse au niveau des anticorps).

Les essais en phase I sont d'une grande importance. S'il y a des protections significatives sur un modèle animal, il reste qu'elles ne sont pas transposables au modèle humain. Les essais de phase I chez l'homme sont importants comme modèles expérimentaux. C'est seulement dans le cas de réponses immunes franches chez l'homme et chez la femme, contre des virus sauvages, de façon croisée, large, et prolongée, qu'il serait justifié de passer aux essais de phase III.

• L'étude de l'immunité locale muqueuse

Son intérêt scientifique est logique dans une infection transmise par voie sexuelle. Cette immunité locale a montré des résultats dans certaines vaccinations comme la vaccination antipoliomyélitique par voie orale qui entraîne des réactions immunitaires générales mais aussi locales. Il s'agit cependant de vaccins et de virus beaucoup moins complexes qui entraînent une réaction anticorps (IgA de

surface) nécessaire et suffisante pour obtenir une protection. Ce n'est à l'évidence pas le cas pour le VIH. Notons également que l'immunité locale est obtenue avec des vaccins administrés par voie générale (vaccin rougeole-rubéole) mais il s'agit de vaccins vivants atténués, ce qui n'est bien entendu pas le cas des candidats vaccins VIH.

On peut également noter que l'étude de l'immunité locale, en dehors de l'immunité humorale (IgA) apparaît difficile (et encore mal maîtrisée).

L'étude de cette immunité locale au niveau génital pose donc le problème du recrutement de femmes de 18 à 40 ans en âge de procréer. En effet l'immunité locale se transforme avec l'âge et les modifications tissulaires ; les résultats d'essais vaccinaux au-delà de 40 ans ne peuvent donc s'appliquer à des femmes de 18 à 40 ans, population la plus à risque de transmission sexuelle de l'infection à VIH.

2. LE RECRUTEMENT DES VOLONTAIRES POUR LES ESSAIS VACCINAUX

Aux Etats-Unis, le recrutement s'est fait au sein des populations les plus exposées (homosexuel(le)s, toxicomanes, etc.). A ce jour, 17 de ces volontaires, se croyant protégés par l'essai vaccinal, ont été contaminés.

Les responsables français de ces essais ont depuis 1991 développé un système extrêmement strict et rigoureux de sélection des volontaires nécessaires à leurs réalisations, et ce conformément à la loi et aux coutumes de notre pays.

• Le contexte juridique

Sur un plan juridique, la loi Huriet a renforcé l'exclusion des femmes enceintes pour les essais de phase I. Cela s'applique clairement aux essais de médicaments, et s'applique aussi à un essai vaccinal pendant la grossesse. La loi Huriet précise que la participation des femmes enceintes à des essais est limitée à des études qui ne présentent aucun risque pour la femme ni l'enfant à venir et seulement si cet état physiologique est nécessaire et spécifique à cette recherche.

Le Conseil relève que la loi Huriet n'interdit pas la participation de femmes en âge de procréer aux essais vaccinaux. Toutefois, contrairement aux essais thérapeutiques usuels, la trace immunologique de l'essai d'immunisation persiste durant toute la vie du volontaire.

• Le dispositif actuel de sélection des volontaires de l'Agence nationale de recherches sur le sida

Cette sélection ne se fait pas au coup par coup mais par le biais d'un réseau de volontaires. L'ANRS décide elle-même des critères qui sont mis en œuvre dans la sélection des volontaires pour les essais placés sous son égide.

Le partenariat permet la communication constante de l'ANRS et des différents membres du comité de sélection avec les volontaires. Cette communication s'effectue par le biais de réunions d'information avec l'ensemble du réseau, une fois par an. Des informations régulières sur l'état des recherches sont transmises par courrier aux volontaires, pour les essais auxquels ils participent, mais aussi sur l'état de la recherche vaccinale en France et dans le monde.

Le comité de sélection comprend vingt personnes, constituant un groupe pluridisciplinaire : médecins, épidémiologistes, éthiciens, psychosociologues. Les cliniciens et les psychiatres effectuent eux-mêmes le travail de sélection, et sont les consultants des volontaires lors d'une phase précise de la sélection. La première étape de la constitution du réseau consiste en un appel à candidature par voie de presse. Un dossier est envoyé aux personnes souhaitant faire acte de candidature, qui comprend un document d'information sur l'état de la recherche vaccinale sur le sida, une note d'information sur la constitution du réseau et sur la nature des essais de phase I et un dossier de candidature. Une lettre de motivation est également demandée. Ces dossiers sont ensuite examinés par un sous-groupe du comité. Les personnes présélectionnées sont invitées à prendre contact avec l'ANRS et une double consultation leur est proposée, avec les cliniciens et avec un psychiatre. La sélection définitive se fait de façon collective également, en séance plénière. Les résultats sont donnés oralement et la participation au réseau se fait une fois que le volontaire a signé un formulaire de consentement.

La sélection se fait à trois niveaux. Il y a d'abord une auto-sélection des volontaires sur la base des documents d'information, la moitié des volontaires s'excluant alors d'eux-mêmes. Une sélection s'effectue ensuite à partir des documents écrits envoyés par les volontaires, et enfin à partir des résultats des examens biologiques et médicaux. Il y a différents critères : l'âge (il n'y a pas actuellement de volontaires femmes ayant moins de quarante ans) ; ne pas être enceinte ou projeter de l'être ; d'autres critères sont cliniques ; il faut aussi accepter de ne plus donner son sang ou sa moelle osseuse. Les critères épidémiologiques excluent les personnes ayant un haut niveau d'exposition aux risques. Les critères socioprofessionnels excluent les personnes sans couverture sociale, sans statut professionnel, sans possibilité d'un suivi à long terme. Les critères psychologiques excluent la présence ou les antécédents d'un trouble psychologique grave, les motivations inappropriées comme le sens du sacrifice ou « l'héroïsme », ainsi que la consommation d'alcool ou de drogue.

Sur 2 000 demandes de candidature pour les deux premières sélections, en 1992 et 1993, la moitié ont rempli le dossier et l'ont renvoyé à l'ANRS, 419 ont été présélectionnées sur la base des documents écrits, 340 ont effectivement pris rendez-vous à l'hôpital Pasteur, ou Cochin. Le réseau entre 1992 et 1993 a permis de retenir 116 personnes. En 1995, sur 977 dossiers reçus, il y a eu 445 retours, 24 personnes ont rejoint le réseau pour l'instant. 95 personnes sont actuellement dans des essais vaccinaux de phase I, en France. La proportion de deux tiers d'hommes et un tiers de femmes parmi les candidats se retrouve dans les sélectionnés. Les femmes de plus de 40 ans ont des taux de sélection très élevés. La pratique a conduit à sélectionner plus volontiers les femmes de cette tranche d'âge. Le critère de vie en couple favorise la sélection. Les personnes de plus de 40 ans, qui représentent plus de 40% des candidats, constituent plus de la moitié du réseau.

En ce qui concerne la répartition des volontaires par domaines d'activité professionnelle, pour la sélection de 1993, 16,2% des candidats appartenant au secteur social, 6 sur 31, ont été sélectionnés. Le secteur social comprend les travailleurs sociaux, les personnes travaillant dans les associations, le clergé. Pour le personnel de santé, le taux de sélection est de 13,7%, 11,6% dans le domaine de l'enseignement. Les autres catégories confondues représentent 6,8%. Il y a un total de 56 sélectionnés sur 595 candidats, soit environ 9%.

Jusqu'à présent, il a paru plus prudent aux responsables de ces essais vaccinaux d'écarter les femmes en âge de procréer. L'idée d'inclure cette population parmi les volontaires a soulevé un débat au sein de l'équipe de l'ANRS.

3. LES RÉTICENCES CONTRE LA PARTICIPATION DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER AUX ESSAIS VACCINAUX.

• Les risques biomédicaux pour la grossesse et l'enfant

Sur un plan théorique, la présence d'anticorps anti-VIH et d'autres réactions immunologiques (CTL) induites par le vaccin, ne comporte pas de risque médical pour la grossesse ou pour l'enfant. Le nouveau-né sera porteur des anticorps maternels qui disparaîtront après 6 à 12 mois. Le fait d'induire un anticorps quel qu'il soit ne semble pas nuisible. Une femme est amenée à produire en permanence de nombreux anticorps.

Un risque théorique est lié aux incidents de thrombopénie (anticorps anti-plaquettes). Dans un rapport de Pasteur-Mérieux au Ministère de la Santé sur les anticorps antiplaquettes, il est en effet dit que "les mères, qui ont des anticorps antiplaquettes, ont une demi-vie plaquettaire diminuée mais un taux plaquettaire normal. Ces données peuvent avoir une incidence directe chez les femmes volontaires désireuses d'avoir une grossesse." C'est là le premier risque identifié, même s'il n'a jamais été documenté.

Le Conseil souligne que ce risque s'avère extrêmement limité. Cependant, il rappelle qu'en matière d'essais vaccinaux, comme l'ont souligné les biologistes, il est difficile d'écarter la possibilité d'un risque de façon catégorique. On sait en effet que le risque zéro n'existe pas dans ce domaine. Ce risque est connu des personnes qui participent comme volontaires à ces essais.

Un autre risque théorique mais non documenté est celui de l'utilisation de vecteurs viraux en principe inoffensifs.

• Les risques sur le plan comportemental et psychologique

Les psychologues et psychiatres participant à la sélection et au suivi des volontaires font état d'une incertitude et même d'une inquiétude sur le comportement de certains sujets vaccinés et sur l'apparition d'éléments en apparence irrationnels. Dans le contexte du sida, a expliqué un psychiatre, l'imaginaire est particulièrement sensible et il y a chez les volontaires un hiatus entre le savoir, la rationalité, les informations, et les propos tenus par eux lors des entretiens. Par exemple, la notion de séropositivité sans virus est bien comprise par les volontaires sur le plan scientifique, mais irrationnelle sur le plan du comportement. Il est à craindre que ces éléments irrationnels se trouvent majorés chez des femmes jeunes si le désir de grossesse apparaît au décours et pendant le suivi de l'essai vaccinal. Il en résulterait, semble-t-il, une situation conflictuelle, source d'angoisse, qui pourrait être très difficile à contrôler.

Le Conseil note que l'émergence de ces situations nouvelles sur un plan comportemental n'est pas propre aux femmes. On les rencontre aussi chez les hommes. Tel est le cas d'un homme de 35 ans, père de 3 enfants au moment de l'inclusion aux essais, qui conçoit un quatrième enfant. Cet homme a rapporté l'angoisse qu'a vécue le couple à ce sujet. Lui doutant de ses propres connaissances acquises sur l'expérimentation, sa femme craignant de devoir avorter, ils sont finalement rassurés que l'enfant soit normal.

Le Conseil attire également l'attention sur le fait que les angoisses et les craintes que pourraient ressentir les femmes volontaires concernant une grossesse, participent de la vie normale de chaque individu. Les femmes enceintes connaissent toutes à un moment donné de leur grossesse des craintes et des angoisses concernant l'enfant à venir ; chacune à sa manière les sublime. Il n'en est pas autrement dans ce cas précis.

- **Les risques sociaux**

Un autre point de responsabilité concerne la protection vis-à-vis du risque social. Par exemple, les participants ne doivent pas faire don de leur sang, ce qui ne constituerait pas un risque médical, mais une confusion dans les règles de transfusion sanguine. Ce qui est vrai pour le don du sang apparaît, aux yeux de certains, applicable aux échanges foeto-maternels. L'enjeu est d'importance pour le suivi d'un enfant qui naît avec des anticorps.

Le Conseil rappelle que l'on se trouve là dans une situation bien différente de celle du suivi des enfants séronégatifs pour le VIH exposés à la zidovudine en période périnatale (avis du 13 avril 1995). Les anticorps transmis par la mère disparaîtront dans les 6 à 12 premiers mois de son existence. L'enfant n'aura donc pas à partir de son premier anniversaire à faire l'objet d'un suivi particulier.

Une autre inquiétude tient à la méconnaissance que l'on a du vécu de cette pseudo-séropositivité, de son rapport à un désir de grossesse. On ignore en outre complètement comment apprécier le désir d'enfant chez une femme, sur plusieurs années. Un point fondamental réside dans la durée de l'expérimentation. Des personnes déjà incluses en 1992 sont encore incluses dans le réseau et participent ainsi à des expérimentations très longues, s'étalant sur des années.

Le Conseil souligne qu'il est illusoire et illégitime de faire souscrire un engagement visant à éviter toute grossesse. Ce désir de grossesse varie dans le temps ; la situation sociale et les événements psychologiques de la femme peuvent se modifier même si tous les critères de stabilité paraissent initialement réunis. Il faut donc nécessairement s'attendre à ce que des grossesses surviennent dans cette population volontaire ; la seule possibilité pourrait résider dans le recrutement de femmes volontaires déclarant avoir fini leur vie obstétricale, ayant une stérilité certaine ou ayant fait le choix ferme de ne pas avoir d'enfant.

Certains membres du Conseil remarquent que toute discrimination positive due à la grossesse en matière d'essais vaccinaux desservirait en dernier ressort la femme puisque la société restreindrait ainsi son libre arbitre. Cette opinion n'est cependant pas unanime au sein du Conseil.

AVIS

Sollicité par des intervenants du programme d'essais vaccinaux de l'Agence nationale de recherches sur le sida, le Conseil national du sida s'est saisi de la question du recrutement éventuel parmi les volontaires de ces essais des femmes en âge de procréer.

Depuis 1991, l'ANRS procède à des essais d'immunisation par des protéines du VIH chez l'homme (essais de phase I) dans l'éventualité encore éloignée du développement d'un vaccin. Les volontaires susceptibles de recevoir les préparations immunisantes dans le cadre de cette recherche sont sélectionnés suivant une méthode très rigoureuse associant des critères cliniques (somatiques et psychologiques), biologiques et éthiques conformes aux lois et aux traditions de notre pays.

Dans ce contexte, les femmes âgées de moins de 40 ans n'ont pas été sélectionnées jusqu'à présent. La question posée est de savoir si les femmes en âge de procréer ne pourraient pas être autorisées à participer dorénavant à cette recherche dans le but d'étudier l'immunité locale car elles seront des utilisatrices privilégiées d'un vaccin ultérieur éventuel d'une part et au plan scientifique, d'autre part, l'immunité de la muqueuse génitale peut être une cible importante du développement des moyens de défense.

Au-delà de l'évaluation des bénéfices attendus pour la collectivité en regard des risques individuels courus, évaluation qui relève du dispositif de la loi Huriet¹, cette question pose le problème des représentations de la femme dans le champ scientifique à l'époque du sida.

Le Conseil national du sida rend l'avis suivant :

1. Il n'y a pas d'empêchement de principe à la participation des femmes en âge de procréer aux essais d'immunisation pré-vaccinaux.
2. Compte tenu de l'impossibilité d'éliminer tout risque somatique et psychologique pour tout volontaire (homme ou femme) et pour l'enfant à naître, il est recommandé :
 - de s'assurer que le maximum d'informations concernant l'immunité locale vaccinale a pu être obtenu par l'expérimentation animale ;
 - de vérifier que le maximum d'informations a pu être obtenu par l'étude des femmes déjà volontaires et retenues pour les essais vaccinaux en cours ;
 - de recruter d'abord des femmes chez lesquelles la survenue d'une grossesse est très improbable ;
 - de limiter le recrutement des femmes en âge de procréer aux protocoles d'étude qui exploreraient spécifiquement l'appareil génital féminin.

¹ Loi du 20 décembre 1988 modifiée.