



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

9 AVRIL 2002

NOUVEL AVIS SUR LA PARTICIPATION DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER AUX ESSAIS PRÉ-VACCINAUX MENÉS SOUS L'ÉGIDE DE L'ANRS AUPRÈS DE VOLONTAIRES SÉRONÉGATIFS POUR LE VIH

Sur proposition de la commission « Aspects médicaux »

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 : Anne MARIJNEN, Mathieu THEVENIN

La recherche de préparations vaccinales permettant de prévenir l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine fait l'objet d'un effort conséquent de la part de nombreux organismes scientifiques nationaux et internationaux. La mise au point d'un vaccin anti-VIH pourrait constituer une des solutions pour enrayer la pandémie mondiale, particulièrement dramatique dans des régions où l'accès aux traitements de l'infection est aujourd'hui très insuffisant. Après un premier rapport suivi d'avis et recommandations adopté le 23 mai 1996¹, le Conseil national du sida a souhaité réactualiser ses recommandations en matière de participation des femmes en âge de procréer aux essais soutenus par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) auprès de volontaires sains.

RAPPELS SUR L'AVIS DE 1996

Quels que soient les participants, le Conseil national du sida (CNS) envisageait en 1996 trois types de risques potentiels liés à la participation aux essais vaccinaux ; les modalités de recrutement des candidats au réseau de volontaires devaient ainsi tenir compte d'éventuels risques biologiques, de risques sociaux, ainsi que de risques comportementaux et psychologiques découlant notamment de la persistance de traces immunologiques longtemps après l'essai d'immunisation.

Après avoir détaillé ces différents points, le CNS exprimait clairement qu'il n'existait pas, au-delà des limites prévues par les dispositions légales, d'empêchement de principe au recrutement de femmes en âge de procréer aux essais d'immunisation pré-vaccinaux. Compte tenu de « *l'impossibilité d'éliminer tout risque somatique et psychologique pour tout volontaire (homme ou femme) ou pour l'enfant à naître* », le Conseil avait assorti cette appréciation générale des recommandations suivantes :

¹ « Rapport suivi d'un avis du Conseil national du sida sur la possibilité de recruter, parmi les volontaires des essais vaccinaux de l'ANRS, des femmes en âge de procréer », in Conseil national du sida, Ethique, sida et société, tome II 1994-1996. Paris, La documentation française, 1997 ; pp. 99-106. Disponible en ligne sur : < <http://www.cns.sante.fr> >

- obtenir le maximum d'information sur l'immunité locale induite par les préparations à l'essai dans les modèles animaux ;
- poursuivre l'étude des résultats obtenus chez les femmes ayant déjà participé à des essais pré-vaccinaux ;
- recruter prioritairement, dans le cadre des essais futurs, des femmes « chez qui la survenue d'une grossesse est très improbable » ;
- limiter la participation effective des femmes recrutées parmi les volontaires de l'ANRS aux essais qui exploreraient spécifiquement l'appareil génital féminin.

Ces recommandations ont été traduites par le recrutement, au sein du réseau de volontaires de l'ANRS, de femmes exclusivement âgées de 40 à 55 ans.

LA RECHERCHE VACCINALE FRANÇAISE DANS LE DOMAINE DU VIH

Une dizaine d'essais pré-vaccinaux auprès de volontaires indemnes de l'infection par le VIH ont à ce jour été menés sous l'égide de l'ANRS. Cinq sont prévus dans le cadre de la prochaine campagne. Ces essais visent à évaluer la tolérance des préparations vaccinales et leur capacité à stimuler les réponses immunitaires de l'organisme. Il s'agit donc d'essais correspondant aux phases I et II de développement de médicaments à usage humain, soumis aux cadres habituels de la recherche pharmaceutique.

Les préparations testent un candidat vaccin associant un vecteur viral recombinant à base de virus canarypox et différents lipopeptides. Ces produits n'incluent aucun élément naturel du VIH et leur administration n'implique aucun risque d'infection virale pour les participants aux essais.

Si un vaccin devait être mis au point à l'issue de ces essais, il viserait à induire une forte immunité cellulaire et à stimuler l'immunité naturelle locale des muqueuses (en particulier de la muqueuse vaginale) « voies d'entrée » du virus dans l'organisme lors de rapports sexuels non protégés.

Les relations hétérosexuelles et la transmission de la mère à l'enfant sont aujourd'hui les modes de contamination les plus fréquents dans le monde ; les femmes représentent par ailleurs la majorité des nouvelles contaminations dans de nombreux pays à prévalence élevée de l'infection par le VIH. Les femmes en âge de procréer constituent en conséquence une cible privilégiée de la recherche vaccinale française ; tout essai de large échelle de phase III, préalable à la mise en œuvre de campagnes de vaccination, devra en inclure le plus grand nombre possible.

Or les équipes participant à la recherche au sein et aux côtés de l'ANRS ont progressivement rencontré un double problème de recrutement.

Au plan quantitatif, d'une part, le nombre de nouveaux volontaires est allé en s'amenuisant au cours des années 1992 à 2001, d'autre part, les femmes non retenues en raison de leur âge (moins de 40 ans) représentaient une perte relativement importante de participants potentiels. Depuis 2001, les règles de recrutement les concernant ont donc été assouplies.

Il est important que des femmes jeunes puissent participer aux essais pré-vaccinaux. En effet, au plan qualitatif, l'immunité humorale de la muqueuse vaginale est susceptible de diminuer avec l'âge et les essais menés jusqu'ici n'ont pas concerné les participantes susceptibles de présenter le plus de proximité avec les destinataires finales d'un éventuel vaccin.

LA PROPOSITION DU CONSEIL NATIONAL DU SIDA

- Il apparaît au Conseil national du sida que le recrutement de femmes en âge de procréer dans le cadre des essais pré-vaccinaux de phases I et II de l'ANRS est souhaitable du point de vue scientifique. Les investigations sur l'immunité humorale des muqueuses, et notamment l'immunité locale de la muqueuse vaginale, impliquent l'inclusion de ces femmes dans les essais ; l'administration d'un éventuel vaccin par la voie génitale pourrait de plus être envisagée, et nécessiter des recherches spécifiques ; enfin, on ne peut exclure que les préparations testées révèlent une efficacité sur l'immunité cellulaire qui varierait selon l'âge et le sexe des participants.
- Le Conseil national du sida prend acte du fait que le risque de thrombopénie, évoqué dans l'avis de 1996, est aujourd'hui écarté. Il n'a jamais été documenté au cours des essais passés. A l'origine de ce risque, le défaut de synthèse d'une glycoprotéine d'enveloppe du VIH utilisée dans les préparations vaccinales à l'époque a en outre été corrigé.

La persistance de traces immunologiques résultant de l'immunisation des participants au cours des essais n'est en rien assimilable à une contamination par le VIH. La présence d'anticorps passivement transférés à l'enfant est transitoire et sans aucun risque biologique pour ce dernier dans le cadre des essais actuels.

- En revanche, le Conseil national du sida estime que la présence d'anticorps engendrée par la vaccination - pseudo-séropositivité - peut occasionner un certain nombre de problèmes psychologiques et sociaux à ces personnes, qu'elles soient hommes ou femmes.

Ces risques résultent d'un décalage entre l'information reçue, le savoir acquis et les rationalités individuelles. L'information commune à tous les participants aux essais vaccinaux doit donc être claire, et distinguer risques attestés et risques relevant d'une interprétation scientifiquement infondée. A l'issue de cette information médicale, les équipes de recrutement doivent s'assurer qu'elle a été correctement comprise par les candidats, en particulier en ce qui concerne les risques somatiques. L'effort mené au cours du recrutement des volontaires doit également être soutenu dans le temps, indépendamment de leur participation aux essais.

Constatant que la survenue de ces problèmes psychologiques et sociaux reste mal documentée malgré l'expérience acquise, le Conseil national du sida souhaite que l'ANRS et ses partenaires procèdent à l'évaluation des difficultés spécifiques rencontrées par les volontaires durant leur participation aux essais d'immunisation. Le Conseil prend acte des efforts d'information consentis par l'ANRS ainsi que des précautions prises dans le recueil du consentement et dans l'accompagnement des candidats aux essais. Dans cet esprit, le CNS recommande un suivi des conséquences psychologiques et sociales de la participation aux essais pendant et après leur déroulement.

- Le caractère plus ou moins prévisible de certains événements n'a pas seulement conduit à exclure les femmes de 18 à 40 ans du recrutement de volontaires pour les essais vaccinaux. Ainsi, quel que soit leur sexe, les étudiants et les personnes sans emploi, dont la capacité à se plier aux exigences des essais pouvait être compromise par un emploi ultérieur, étaient également refusés. Il n'apparaît pourtant pas que l'exercice effectif d'un emploi à l'inclusion dans le réseau constitue un indicateur systématiquement pertinent de disponibilité future d'un candidat.

Selon le même principe opératoire, le recrutement de femmes exclusivement âgées de plus de 40 ans par l'ANRS reposait, jusque récemment, sur le caractère "improbable" d'une grossesse durant leur participation au réseau de volontaires. Mais, outre que le seuil fixé de 40 ans est partiellement arbitraire, il apparaît que cette « probabilité » est difficile à établir dès lors que l'on admet la nécessité de recruter des femmes plus jeunes.

Le Conseil national du sida considère, pour sa part, qu'à condition de bénéficier d'une information spécifique sur les contraintes imposées par sa participation aux essais vaccinaux, renouvelée à plusieurs reprises au cours des différentes phases du recrutement, une femme est à même de se déterminer. Une décision de grossesse doit nécessairement tenir compte de l'éventuelle participation à un essai ; inversement, il apparaît fondé que les candidats à l'entrée dans le réseau de volontaires prennent leur décision en toute connaissance des contraintes que leur participation aux essais implique. Puisque le recrutement impose l'usage de la contraception, il signifie un renoncement temporaire à la maternité ; l'engagement volontaire peut être remis en cause, car la sortie du réseau de volontaires demeure à tout moment possible.

Une telle position se voit justifiée par un principe éthique général défendu par le Conseil national du sida, reconnaissant à toute personne, homme ou femme, la responsabilité de décider de sa participation à une recherche biomédicale, dès lors que les risques encourus et les bénéfices attendus de celle-ci ne sont pas disproportionnés, que l'essai respecte les textes légaux et réglementaires, et que l'individu est mis en situation d'opérer un choix libre et éclairé.

EN CONCLUSION

Le CNS module son avis antérieur et ne recommande plus de limiter le recrutement des femmes en âge de procréer lors des essais pré-vaccinaux de phases I et II de l'ANRS.

Le CNS se prononce pour le suivi à long terme, notamment aux plans psychologique et social, des personnes ayant participé aux essais.