TRANSCRIPTASE

Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°31 - décembre 94

PHASE III

Cohortes en vue des essais vaccinaux de phase III : quelle place pour les usagers de drogue ?

Françoise Linard
Inserm U 158 Hôpital Rothschild, hôpital Bichat Claude Bernard (Paris)

HIV vaccine trials: will intravenous drug users enroll ?
Meyers K., Metzger D., Navaline H., Woody G., McLellan T.
American Journal of Public Health, 1994, 84, 5, 761-766

La constitution de cohortes dans les pays industrialisés en vue des essais de préparation vaccinales de phase III soulève des questions éthiques complexes et spécifiques, notamment quant à l'inclusion de personnes poursuivant des pratiques à risques, comme certains usagers de drogue par voie intraveineuse.

Certaines caractéristiques du VIH, ses modes de transmission et les difficultés pour limiter l'extension de l'épidémie ont rapidement fait du vaccin un thème fondamental de recherche. Aujourd'hui sa mise au point soulève nombre de difficultés, d'ordre scientifique et éthique, complexes et spécifiques.

Récemment, l'annonce aux Etats-Unis de la contamination d'une dizaine

de volontaires participant à des essais de phases I-II (mais de fait, d'après le dispositif décrit, à des phases III) a mis en relief ces points non résolus : l'inclusion dans un essai vaccinal n'est pas dépourvue de risques, et le choix fait, aux Etats-Unis, d'inclure malgré les incertitudes scientifiques actuelles des personnes ayant des comportements à risques, illustre l'impatience des intervenants.

La constitution de cohortes pour les essais de phase III pose des problèmes méthodologiques et éthiques: l'OMS avait proposé, en 1991, la participation de quatre sites situés au Rwanda, au Brésil, en Thaïlande et en Ouganda. Les événements politiques ont laminé le travail effectué au Rwanda, et les Américains semblent mener des études en vue de constituer des cohortes dans d'autres pays, en Inde ou au Kenya notamment.

En 1992, le discours venant des pays en voie de développement était pourtant extrêmement ferme et clair: nécessité d'essais de phases I/II locales avant toute expérimentation de phase III, mise en place de phases III dans les pays industrialisés, développement de réelles concertations et négociations entre les différents intervenants, etc.

C'est dans le cadre de l'éventuelle mise en route d'essais de phaseIII que s'est développée depuis environ deux ans la réflexion sur la constitution de cohortes dans les pays industrialisés.

¬ Le travail de Meyer et coll., du Center for Studies of Addiction de Philadelphie (soutenu par le NIAID et le NIDA), tente plus précisément d'évaluer la volonté des usagers de drogue par voie intraveineuse de participer à des essais de phase III aux Etats-Unis.

Dans cet article, comme de façon quasi-systématique lorsqu'il est actuellement question de phase III, la notion d'urgence est mise en avant: la prévention et l'information ne sont que partiellement efficaces, le sida est devenu une des premières causes de décès dans certaines tranches d'âge, certaines personnes ont des difficultés à adopter ou même à conserver des mesures de prévention. Si la légitimité de l'urgence est évidente, la mise en avant de tels arguments permet parfois de ne pas aborder avec suffisamment de précisions les apories actuelles de la recherche en sciences fondamentales, qui rendent les essais de phase III probablement prématurés aujourd'hui.

Les homosexuels, à travers des associations structurées et actives dans la lutte contre le sida, semblent décidés à s'impliquer dans les futurs essais de phase III, mais la question se pose différemment pour les usagers de drogue. Ils ne constituent pas, la plupart du temps, des groupes organisés,

et se retrouvent très fréquemment dans des situations de précarité et d'exclusion.

Evaluer leur souhait de s'impliquer dans d'éventuelles phase III d'essais vaccinaux nécessitait pour Meyer et coll. d'avoir accès à des usagers de drogue séronégatifs. Les toxicomanes inscrits dans les programmes méthadone sont perçus par les auteurs comme constituant une population facilement interrogeable, et pouvant permettre l'accès à des populations d'usagers de drogues encore plus désinsérés, donc à plus haut risque. Recruter des personnes «à hauts risques» revient en effet à diminuer la taille de la cohorte d'un essai d'efficacité de phase III (lire p ... l'article d'Isabelle de Vincenzi).

La méthodologie consiste à interroger les utilisateurs d'un programme méthadone sur leurs comportements à risques, leur connaissance des vaccins, leur confiance dans le gouvernement en matière de santé publique, et sur les autres facteurs susceptibles d'intervenir dans leur détermination à s'impliquer dans les essais vaccinaux contre le VIH.

Meyer et coll. ont construit pour ce travail «The Vaccine Opinion Questionnaire», qui couvre 13 domaines : la connaissance de l'infection par le VIH, l'attitude des personnes interrogées à l'égard des vaccinations —pour elles-mêmes ou leurs enfants—, leurs connaissances dans ce domaine, leurs motivations éventuelles pour participer à un essai d'efficacité de phase III et les répercussions possibles sur leurs comportements en matière de risques, leur confiance dans le désir du gouvernement d'éradiquer le sida.

Les auteurs de l'étude ont également utilisé un questionnaire plus standardisé, «The Risk Assessment Battery», qui permet d'évaluer les conduites à risques dans les domaines de la sexualité et de l'usage de drogue, mais également de recueillir quelques données sur la vie sociale du sujet, son passé judiciaire éventuel et son état civil.

¬ Les investigateurs ont utilisé un vocabulaire simple, ont collaboré étroitement avec le personnel de l'équipe accueillant habituellement les usagers de drogue par voie intraveineuse et ont répondu aux questions des personnes interrogées. Celles-ci ont donné leur consentement informé avant de compléter les questionnaires et ont reçu 5 dollars pour leur participation.

Les trois quarts des sujets sollicités (257/347), déjà inclus dans une recherche longitudinale sur l'infection par le VIH et les comportements à risque, ont accepté de collaborer à cette étude complémentaire sur les vaccins. Les auteurs n'apportent aucune précision sur les raisons pour

lesquelles les autres patients du centre de méthadone ont refusé de participer à cette étude.

Certaines des caractéristiques des 240 séronégatifs ayant finalement participé à l'enquête sont particulièrement intéressantes : le revenu moyen mensuel est de 246 dollars, et 80 % des sujets reçoivent l'essentiel de leurs revenus de l'aide publique.

L'origine ethnique est diverse, les trois quarts sont des hommes, et l'âge moyen est de 39 ans. Ils participent à un programme de méthadone depuis environ un an et demi.

Les résultats de cette recherche sont tout-à-fait intéressants. Les connaissances des personnes interrogées concernant les vaccins sont très succinctes, voire erronées. 93 % d'entre elles ont fait vacciner leurs enfants, mais, parallèlement, 41 % d'entre elles ignorent que cela constitue une mesure de prévention contre la maladie. D'autre part, si l'on considère que l'un des critères essentiels au bon déroulement d'un protocole est la confiance des participants en l'éthique des investigateurs ou des promoteurs, on ne peut que s'inquiéter devant la méfiance exprimée par les personnes interrogées.

Cette donnée est à mettre directement en relation avec la nécessité pour 42 % d'entre elles d'être rassurées sur l'innocuité du vaccin avant d'accepter l'inclusion dans un essai, et cela bien avant l'espoir d'être protégé d'une éventuelle contamination ou de bénéficier de meilleurs soins. L'argent ne semble constituer qu'une motivation très secondaire, malgré le dénuement financier décrit plus haut. La formulation de la question explorant cet item ne laissant aucun doute sur la future rétribution des volontaires, il est difficile d'en apprécier la validité.

Il est presque habituel aujourd'hui de souligner combien la participation à des essais vaccinaux pourrait augmenter le risque de contamination, les sujets se croyant protégés et abandonnant leurs mesures habituelles de prévention. Meyer et coll. rapportent que 22 % des participants estiment qu'ils partageraient leurs seringues plus souvent si on leur garantissait qu'ils sont protégés contre le VIH. Ce chiffre atteint 40 % chez ceux qui ont l'habitude de telles pratiques.

Enfin, une majorité d'entre eux (52 %) se déclarent prêts à participer à un essai vaccinal. La formulation de la question est cependant très particulière, puisqu'ils sont interrogés sur leur désir d'être «un des premiers» à expérimenter un vaccin contre le VIH. Cette terminologie fait de l'inclusion une grande aventure humaine, du vacciné «un héros», et l'on comprend que certains usagers de drogue par voie intraveineuse

soient attirés par cette manière de présenter leur participation. La perception des contraintes matérielles et des risques de stigmatisation n'est pas évaluée dans le questionnaire.

Le désir d'être inclu dans un essai vaccinal est lié, d'après Meyer et coll., au fait de se percevoir comme une personne ayant des pratiques à risques dans le domaine de la toxicomanie, mais également à la confiance accordée au gouvernement pour assurer la sécurité de l'expérimentation.

Pour les auteurs, le désir des sujets à haut risque de participer aurait comme conséquence positive la diminution des effectifs des cohortes nécessaires pour évaluer l'efficacité d'une préparation vaccinale, et ce désir est donc à générer, à soutenir.

L'absence de confiance dans le souci du gouvernement d'assurer l'innocuité du vaccin semble constituer un obstacle déterminant. Meyer et coll. supposent que dispenser une information correcte permettrait de rétablir cette confiance. Les événements récents (contamination chez des volontaires de phase I/II aux Etats-Unis) risquent de compliquer le travail des councellors qui s'attaqueraient à cette tâche. A cette fin, Meyer et coll. suggèrent d'enroler des personnes proches des usagers de drogue, plutôt que des membres des instances gouvernementales... Les graves errements du passé en matière d'expérimentation (the Tuskegee Syphillis Study) sont encore présents dans les mémoires, particulièrement parmi les membres des minorités raciales, et participent au maintien de la défiance.

Les auteurs se préoccupent également des conditions d'obtention d'un consentement éclairé parmi la population étudiée : le manque de connaissances concernant les vaccins rend fort peu probable la compréhension exacte d'un protocole d'essais. De plus, le questionnaire n'aborde pas les risques de discrimination et de stigmatisation liés à l'apparente séropositivité consécutive à la vaccination. Les auteurs de l'étude soulignent donc l'intérêt d'une discussion franche et ouvert abordant ces thèmes avec les éventuels volontaires.

Le désir éventuel des participants de déterminer s'ils appartiennent ou pas au bras placebo n'est pas exploré dans cette recherche, mais, contrairement à d'autres études récentes (kippax), la nécessité de conserver ce bras n'est pas remise en cause.

¬ Si la qualité technique de cet article est indiscutable —la plupart des difficultés actuelles rencontrées dans la mise en place d'essais de phase III sont abordées—, il faut souligner cependant que les analyses ne sont pas extrêmement fouillées et que les réponses apportées ne sont pas

particulièrement inventives. Mais deux points nous semblent problématiques : tout d'abord, la légitimité de mener des essais de phase III avec les produits vaccinaux dont nous disposons aujourd'hui (en lesquels les auteurs de l'étude ont davantage confiance que les éventuels volontaires) n'est pas remise en cause. De plus, les auteurs imaginent comment vaincre les réticences des usagers de drogue, sans considérer que ces réticences puissent être particulièrement légitimes.

Cependant, soulignons le souci qui parcourt le texte de tenter d'établir avec les personnes interrogées un véritable dialogue et de dispenser une information qui dépasse strictement le but des essais vaccinaux. Enfin, il est particulièrement frappant de constater que les auteurs réussissent à traiter un sujet qui concerne actuellement des populations de l'ensemble du globe sans jamais dépasser le cadre des usagers de drogue par voie intraveineuse de Philadelphie. En particulier, on pourrait se demander si les problèmes rencontrés dans les populations particulièrement démunies ne possèdent pas des points communs quelque soit leur localisation géographique, et si dans ce domaine comme dans d'autres, les occidentaux auraient à participer à une réflexion de caractère moins ethnocentriste. - Françoise Linard