

Le Journal du sida

S A V O I R
I N F O R M E R
D E B A T T R E
A N A L Y S E R

«Nul n'est bon historien de la vie patente, visible, éclatante et publique des peuples, s'il n'est en même temps, dans une certaine mesure, historien de leur vie profonde et cachée». Victor Hugo

Décembre 1991 • n° 34

EDITORIAL

Le temps du Père Noël 3

Frédéric Edelmann et Jean-Florian Mettetal

ÉTRANGER

Un témoignage du conseiller de Vaclav Havel :

Tchécoslovaquie, année zéro 4

Jaroslav Svoboda

Une rencontre avec l'animateur d'un club d'achat aux Etats-Unis :

Médicaments sans ordonnance 40

Laurent de Villepin

ACTUALITÉ

Les données et les projections de l'OMS :

Etat de l'épidémie 5

Pierre-Michel Rainon

La contamination des hémophiles et des transfusés :

Chronologie pour mémoire 6

Jean-François Chambon et Nathalie di Piro

Les frontières de la responsabilité 10

Mathieu Verboud

Le risque résiduel en transfusion sanguine :

Le test antigène en balance 12

Franck Fontenay et Jean-François Chambon

DOSSIER : ETHIQUE ET ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

Questions de méthode 27

Roland Landman

Des souris ou des hommes 29

Samuel Hellman et Deborah S. Hellman

L'avantage de la démarche scientifique 33

Jean Dormont et Daniel Schwartz

Une situation d'exception 36

Emmanuel Hirsch

Notules 38

Adrien-Gérard Saimot et Danièle Silvestre-Saimot

RECHERCHE FONDAMENTALE

Colloque des Cent Gardes :

15 Les essais de vaccins

Olivier Schwartz

SOCIÉTÉ

L'héritière sur TF1 :

43 L'obscur sujet d'un téléfilm

Philippe Edelmann

Un entretien avec le directeur de l'AFLS :

44 Charvet, sans tambour ni regret

Laurent de Villepin et Frédéric Edelmann

ENQUÊTE

L'information des pharmaciens :

20 En quête d'aérosols...

Séverine Mathieu

AFLS : LE DOSSIER DE L'AGENCE

Toxicomanie :

23 Action pilote

RUBRIQUES

2 Téléx

2 Mauvaises pensées de Michel Cressole

41 Actualités

19 Brèves médicales

45 Fiche pratique et sociale (AAH)

47 Colloques

- **La cour d'appel de Rennes a annulé** la condamnation d'un élu du Front national au conseil régional des Pays-de-la-Loire pour provocation à la discrimination raciale. Arnaud de Périer s'était associé à une campagne d'affichage « Sida » (« socialisme, immigration, délinquance, affairisme »), assortie d'un appel à rejoindre son parti et d'un graphisme symbolisant le VIH (*le Monde*, 24 octobre).
- **Le Chicago Tribune a publié une enquête**, le 20 octobre, selon laquelle le virus du sida isolé par l'équipe du Pr Montagnier, à l'Institut Pasteur, serait le seul à avoir servi à l'élaboration du test de dépistage américain. Le Pr Schwartz a indiqué pour sa part au *Monde*, daté du 26-27 octobre, que les autorités américaines sont prêtes à « entamer des discussions » sur une éventuelle renégociation de l'accord franco-américain de 1987 fixant la répartition des bénéfices provenant des tests de dépistage.
- **Des cours obligatoires sur les dangers** du sida vont être dispensés, à partir du mois de septembre 1992, aux écoliers britanniques âgés de 11 à 14 ans. Certaines organisations familiales ont dénoncé cette décision (*le Quotidien du médecin*, 29 octobre).
- **Au 1^{er} septembre, la Russie** comptait 502 séropositifs, dont 256 enfants et 11 bébés, a indiqué une responsable du Comité d'Etat de contrôle des épidémies, citée par la *Pravda* du 29 octobre. Le nombre de cas recensés aurait été multiplié par vingt en cinq ans. Les étrangers séropositifs, soumis au dépistage systématique pour un séjour de plus de trois mois, sont au nombre de 346. Sur l'ensemble du territoire de l'URSS, 1 265 cas de séropositivité, dont 668 Soviétiques, ont déjà été enregistrés. L'Association de lutte contre le sida a recensé plus de 50 décès, dont 30 enfants.
- **L'Organisation mondiale de la santé** a annoncé le choix de 4 pays en voie de développement (Brésil, Ouganda, Rwanda et Thaïlande) où seront menés des essais de vaccins potentiels contre le sida. « Il est important d'expérimenter les vaccins prometteurs dans les pays où ils seront utilisés », précise l'OMS.
- **Michel Bougnasse, biochimiste**, membre de l'académie des sciences, a déclaré sur Radio-France-Vaucluse qu'il ne voyait aucune raison pour qu'une puce ou un moustique ne puisse transmettre le VIH. « On a minimisé la gravité du problème, a-t-il expliqué. Le sang d'un insecte piquant est un milieu qui peut parfaitement faire substituer un virus pendant un délai relativement court. » Le Dr Danièle, pédiatre, a rappelé, lors de « La marche du siècle » du 30 octobre sur FR3, que, si cette transmission existait, on aurait dû la constater en Afrique.
- **Pour dénoncer la position de l'Eglise** contre l'usage du préservatif, des militants d'Act-Up ont perturbé le sermon de la messe de la Toussaint à Notre-Dame-de-Paris aux cris de « La capote c'est la vie, l'Eglise l'interdit ». Des tracts et des préservatifs ont été distribués devant la cathédrale (*le Figaro*, 2-3 novembre).
- **Des Mexicains ont placé sous le signe** du sida la traditionnelle journée des morts. En hommage aux 4 000 morts dues au sida, des militants ont dressé, le 3 novembre, des autels décorés de préservatifs, de fleurs et de fruits sur une grande place de Mexico.
- **Plus de 126 000 personnes** sont mortes du sida aux Etats-Unis entre 1981 et septembre 1991, et 195 000 sont atteintes de la maladie, a déclaré le Center for disease control d'Atlanta. De 1 à 1,5 million d'Américains seraient séropositifs (*Impact médecin*, 13 novembre).
- **Un homme de 27 ans**, accusé d'avoir transmis le VIH à sa partenaire « par insouciance », a été condamné par un juge de l'Oregon (USA) à s'abstenir de toute relation sexuelle pendant cinq ans et à rester chez lui durant six mois. Cinq ans de prison ont été prévus en cas de non-respect de la sentence (*Panorama du médecin*, 5 novembre).
- **Un environnement social et scolaire** défavorisé multiplie par dix le risque de contamination par le VIH chez les jeunes, rapporte une étude publiée dans le journal américain *Jama*. Le taux de séropositivité s'est élevé à 3,6 pour 1 000 chez les 140 000 jeunes de 16 à 21 ans, issus d'un milieu défavorisé, qui ont été testés, soit dix fois plus que chez les postulants au service militaire du même âge (*le Quotidien du médecin*, 6 novembre).
- **Superstar de l'équipe de basket-ball** des Lakers de Los Angeles, Magic Johnson, 32 ans, a bouleversé l'Amérique en annonçant, le 7 novembre, qu'il était séropositif et qu'il arrêterait la compétition pour se consacrer à la lutte contre le sida.
- **Chaque jour, dans le monde**, 5 000 personnes seraient infectées par le VIH, a indiqué l'OMS le 11 novembre. La transmission hétérosexuelle représente 75 % des cas.
- **La France va être le second pays** au monde, après la Confédération helvétique, à commercialiser le préservatif féminin. Le Fémidon (produit des laboratoires Polivé) se présente sous la forme d'un fourreau qui s'applique aux parois du vagin grâce à un anneau souple et mobile. Vendu 10 F, dès le premier semestre 1992, il est fabriqué en Grande-Bretagne.

« Mauvaises pensées »

Michel Cressole

Les médecins dans la rue ont défilé derrière une banderole irresponsable : « Médecine d'Etat = hémophiles-sida », dont la photo a fait la une du *Figaro* du 18 novembre, qui rendait compte de leur manifestation de la veille. Renonceraient-ils aux rapports de confiance qu'ils se doivent d'entretenir avec ceux de leurs patients qui les consultent pour le sida ? On dirait que les médecins baissent les bras et qu'ils passent la main aux juges. L'actualité pourrait inspirer aux peintres subventionnés le sujet d'un grand tableau allégorique intitulé : *la Médecine abandonnant à la Justice le traitement du sida*.

Au premier plan du tableau, un médecin déprimé, qu'une infirmière retient par un pan de la blouse, dépose le dernier rapport épidémiologique de l'OMS dans la balance d'un « petit juge », lequel entoure de son bras libre une femme enceinte, symbole de la « société civile ». La Justice en arrière-plan, éclairée par des flashes de photographes, a le visage d'un enfant. A ses pieds nus, des experts à barbe blanche fouillent dans une nature morte de dossiers médicaux, de photos intimes, de vieilles seringues, de citrons moisis, de lettres

d'amour et de prison, à la recherche de précisions sur les « circonstances de survenue ». Selon leurs indications, l'enfant, qui ne sourit pas, sépare les contaminés innocents des coupables. Ces derniers sont dirigés sur l'Enfer, au bas du tableau, représenté par une *back-room* remplie de moustiques. Dans leur groupe en grisaille, il faut du talent au peintre pour que chaque personnage porte sur sa figure la faute dont le juge l'a reconnu coupable, pour distinguer l'Imprudent du Négligeant, et l'Insouciant du malheureux qui incarne la Volonté-de-Nuire. Le peintre doit être génial pour qu'on puisse identifier, dans les deux suppliants à placer au centre de l'allégorie (à genoux sous le doigt tendu de l'enfant qui tranche), le personnage de l'Avocat de la défense d'une personne « consciente et avertie » accusée d'avoir provoqué « la dissémination (de sa) maladie transmissible et épidémique », en train de faire valoir comme circonstances atténuantes ce dont la Justice fait l'arme du crime ; et, plus irreprésentable encore, le personnage de l'Hémophile que les experts n'auront pas trouvé innocent d'une « conduite à risques ».

Le temps du Père Noël

« *Unissons nos forces* » annonçait la Journée mondiale contre le sida. C'est assez dire qu'elles sont désunies, ces forces. Lancer un tel slogan d'appel à la solidarité, un tel encouragement universel à croire au Père Noël, c'est en effet avouer à quel point les instances internationales, qui, sous l'égide de l'OMS, donnent le ton de la journée mondiale, pressentent un avenir sordide, fait d'égoïsmes nationaux et, à l'intérieur de chaque nation, d'égoïsmes catégoriels ; voire fait, à l'intérieur de chaque catégorie, d'égoïsmes particuliers.

La France a la chance d'avoir, face à beaucoup de problèmes, et notamment face à celui du sida, un discours de solidarité constant. En termes d'action, que signifie cependant un tel discours, lorsqu'on évoque l'extension de l'épidémie en Afrique ? Quelques initiatives généreuses mais ponctuelles, quelques parachutages de seringues, pas grand-chose, rien, à dire vrai. La démesure est établie, donc acceptée, avec sa cohorte de morts, son flot de désespoir. Cela signifie que, pour la France, on ne lutte pas, on ne peut lutter aux côtés de l'Afrique, contre une épidémie de maladie sexuellement transmissible. C'est comme la faim, ou la progression du désert.

Sommes-nous beaucoup plus brillants à l'intérieur de nos frontières ? Le gouvernement, pris et comme surpris par la réalité de l'épidémie, vient de décider que la France allait consacrer entre 10 et 12 milliards de francs à l'indemnisation des personnes contaminées par le VIH par la voie sanguine « propre » (hémophiles et transfusés), soit environ 6000 personnes, dont près de 1200 en sida d'ores et déjà déclaré. Cette somme est colossale : elle correspond approximativement au coût global de la Bibliothèque de France, le plus grand des grands travaux. Pour trouver ces fonds, la précipitation a suggéré l'étrange idée d'une forme de solidarité sélective qui passe par le biais d'une taxe sur

les assurances. Cela permettra aux personnes devenues séropositives ou malades par voie sexuelle, et qui souscrivent une assurance, de marquer à l'égard des sidéens « respectables » une forme de solidarité par l'indemnisation qui leur est à eux refusée.

Dans le même temps, les sommes allouées à la prévention du sida sont gelées, comme si l'épidémie avait poliment décidé de marquer une pause. L'AFLS aura 100 millions de francs à dépenser pour l'ensemble de ses actions, soit 1% de ce que coûtent aujourd'hui ces indemnités.

Projetons-nous dans cinq ans ou dix ans. A supposer que la transmission transfusionnelle du VIH – ou d'un autre virus – soit désormais limitée à une proportion « acceptable » d'accidents, le pays aura, quoi qu'il en soit, à supporter le poids des sidas par voie sexuelle ou liés à la toxicomanie. Il s'agira de dizaines de milliers de personnes malades, et, même si la progression ralentit, de centaines de milliers de séropositifs. Ce seront les « mauvais » sidas, les sidas « sales ». Ceux qui ne sont pas indemnisables. L'Etat se sentira-t-il alors responsable des milliers de gamins et de gaminés, de femmes naïves, d'enfants, de pères simplement un peu futiles, qui, pour un nombre imprévisible d'entre eux, auront rejoint la tragique compagnie des « mauvais sidas » parce qu'on aura encore, toujours, « économisé » sur la prévention.

A cette date, la télévision organisera des émissions pour savoir qui est ou non « coupable », en alternance avec des plateaux de professeurs renommés qui assureront que oui, dans quelques années, vaccins et traitements seront au point et disponibles. Cela rassurera au moins les « responsables » des deniers de l'Etat, au moment de ne pas faire les choix nécessaires.

**Frédéric Edelmann
et Jean Florian Mettetal**

Un témoignage du conseiller pour le sida de Vaclav Havel

Tchécoslovaquie, année zéro

Le régime communiste traitait l'épidémie de sida sous le mode de la coercition et de la répression. La jeune démocratie tchécoslovaque met en place un nouveau système de santé, mais l'argent et les médicaments manquent pour faire face à une épidémie dont on peut craindre un fort développement.

POUR le régime communiste, la résolution du problème du sida passait d'abord par le code pénal, la répression et la bureaucratie. Je pense à l'attitude de l'ancien service épidémiologique d'Etat à l'égard d'un patient atteint par le virus ; celui-ci, traité comme un objet, subissait quasiment un interrogatoire policier. Les séropositifs devaient signer, dès leur première visite chez un épidémiologue, un formulaire d'« instruction », qui les obligeait à communiquer par avance tout changement d'adresse, d'employeur, et, également, de partenaires sexuels. En cas de refus, ils encouraient des poursuites judiciaires. Dans le même temps, le service épidémiologique installait un ordinateur infiltrant les réseaux de contacts sexuels sur tout le territoire tchécoslovaque. (...) Le comportement des vénérologues allait dans le même sens. En cas de blennorragie ou de syphilis, ils effectuaient automatiquement le dépistage du sida sans pour autant communiquer les résultats à la personne concernée. (...)

À l'automne 1988, la situation atteignit son point culminant, avec un procès, en grande partie truqué, où un patient était accusé d'avoir propagé l'infection du VIH. Sans preuves pouvant confirmer sa responsabilité dans une contamination alors qu'il était au courant de sa séropositivité, celui-ci a été condamné à cinq ans d'emprisonnement. (Ndlr : le président Vaclav Havel l'a fait libérer quelques jours après son élection, en décembre 1989.) A cette époque, je revenais de Paris après un stage de neuf mois à l'hôpital Claude-Bernard. Immédiatement, j'ai commencé à m'engager, à signaler les graves conséquences de ce verdict, qui ne pouvait qu'entraîner la perte de confiance de la population menacée par le sida envers les institutions de soins médicaux d'Etat et la mise en cause du système de dépistage volontaire. Seul le magazine *Mladý Svět* eut le courage de

publier : « Chaque violation des droits d'un homme atteint par le sida est responsable de la fuite dans l'illégalité des gens contaminés. L'infection deviendra une bombe à retardement. »

Médicaments insuffisants

L'article en question s'intitulait : « Le sida vérifie le degré d'humanité d'une société ». Dans un autre article, nous avons parlé de violation des droits de l'homme, ce qui a déclenché des mesures répressives contre les médecins signataires. (...)

Ce n'est qu'après les événements de novembre 1989, et grâce à une intervention du nouveau président Vaclav Havel, qu'on a pu, à partir de mai 1990, mettre en place un système de dépistage anonyme. Actuellement, ont lieu au ministère de la Santé des négociations sur l'adoption de nouvelles mesures. Elles s'inspirent des expériences françaises et suivront le modèle des déclarations internationales ; entre autres, le sida sera considéré comme une maladie quelconque d'un point de vue médical et juridique. (...) Désormais, il sera impossible d'effectuer un dépistage sans l'accord préalable de la personne concernée. Les séropositifs pourront s'adresser à n'importe quel établissement de soins médicaux pour se faire soigner. La situation antérieure ayant provoqué la défiance de la population à l'égard du système de soin et de dépistage, les chiffres récents du nombre de séropositifs et de malades du sida ne correspondent en rien à la réalité. En juin 1991, on connaissait, officiellement, près de 200 cas de séropositivité et plus de 20 morts du sida. Les étrangers (dépistés sur notre territoire) représentent approximativement un quart des personnes atteintes. Alors que le régime communiste les expulsait du pays, personne n'exige d'eux, aujourd'hui, un certificat médical prouvant leur séronégativité.

Les homosexuels de Prague et de Bratislava sont les plus touchés par l'infection. Je connais aussi 14 patients contaminés lors de transfusions sanguines (plus les hémophiles), dont quelques enfants. Les dons de sang ne sont testés que depuis l'été 1987. (...) Aujourd'hui, on évalue le nombre de séropositifs à 2 000 ou 3000. Selon des prévisions réalisées avant la réouverture des frontières en 1990, on affirmait que, d'ici à l'an 2000, il y aurait 70 000 séropositifs si le comportement sexuel ne changeait pas. En fait, l'évolution pourrait être encore plus dramatique.

Le traitement avec l'AZT est disponible depuis l'automne 1988, mais en quantité largement insuffisante. Les autres médicaments nécessaires pour soigner certaines maladies opportunistes ne nous sont accessibles, en nombre très insuffisant, que grâce à nos amis d'Aides, à Paris et à St-Etienne, et grâce aux représentations de certaines firmes occidentales à Prague. Ces conditions ne sont guère favorables pour motiver les gens à se soigner.

Le 1^{er} janvier 1992, la Tchécoslovaquie devrait mettre en place un nouveau système de sécurité sociale, qui permettra la liberté de choix du médecin ainsi que l'existence parallèle d'un secteur privé. (...) Des changements fondamentaux doivent intervenir dans tous les domaines des soins médicaux, pour, notamment, faire évoluer le traitement du sida. Nous avons également besoin de nos amis à l'étranger pour résoudre les énormes problèmes concernant l'achat et l'aménagement médical et pharmaceutique de lieux spécifiques de traitement pour les séropositifs. Nous projetons de construire, dans la célèbre maison de Faust et en collaboration avec la faculté I de médecine de l'université Charles de Prague, un centre médical d'immunologie, avec un service spécialisé, mais il nous manque encore le financement.

Jaroslav Svoboda, le 30 juin 1991.
Traduit par Daniel Strnad

L'état de l'épidémie

Dix ans après l'apparition de l'infection par le VIH, les données récapitulatives sur l'évolution mondiale de la maladie permettent d'en souligner les disparités géographiques et démographiques.

AU 1^{ER} OCTOBRE 1991, un total cumulé de 418 428 cas de sida ont été signalés à l'OMS par 163 pays, ce qui représente une augmentation de 46 601 cas notifiés depuis le 1^{er} juillet 1991. Si l'on considère les retards de déclarations et les sous-déclarations ou les sous-diagnostics, l'OMS estime que 1,5 million de personnes, dont 500 000 enfants, ont déjà développé un sida dans le monde depuis le début de la pandémie. Le nombre de personnes infectées par le VIH est estimé entre 9 et 11 millions et, selon le Dr Michael H. Merson, directeur du Programme mondial de lutte contre le sida, 5 000 personnes supplémentaires sont infectées chaque jour dans le monde. Les projections de l'OMS prévoient que, en l'an 2000, 30 à 40 millions de personnes auront été infectées par le VIH depuis le début de la pandémie. Deux virus de l'immunodéficience humaine ont été identifiés à ce jour : le VIH 1, responsable de la majeure partie des cas dans le monde, et le VIH 2, qui a commencé à se propager largement en Afrique occidentale durant les années 80. Même si ces deux virus présentent des différences de structure, vraisemblablement aussi de transmissibilité et de pathogénicité, leur expression clinique et leurs modes de transmission sont globalement identiques. Trois principaux modes de transmission du VIH sont connus et confirmés par les études :
– Les rapports sexuels (vaginaux ou anaux) non protégés.
– L'exposition à du sang, à des produits sanguins, à des organes ou à du sperme contaminés : au cours d'une insémination artificielle, d'une transfusion, d'une greffe d'organe, ou lors de la réutilisation d'aiguille, de seringues ou de tout autre instrument coupant ou tranchant mal stérilisé (toxicomanie par voie intraveineuse avec échange du matériel d'injection en particulier). La mise en place du dépistage systématique des dons de sang, d'organes

ou de sperme permet aujourd'hui, dans les pays industrialisés, d'écartier presque totalement le risque de transmission.

– La transmission d'une mère infectée au fœtus au cours de la grossesse.

Inégalités géographiques

En ce qui concerne la maladie elle-même, on constate, dans les pays industrialisés, un prolongement de la durée de vie des patients, grâce aux antiviraux, aux traitements prophylactiques des infections opportunistes, aux progrès effectués dans le traitement de ces dernières, et à l'amélioration de la prise en charge médicale (de plus en plus précoce) et sociale des malades. La durée de vie moyenne d'un malade, après le diagnostic de sida, dans les pays en voie de développement est d'environ six mois, voire moins. Dans ces pays, se pose avec acuité le problème de la tuberculose qui, associée à l'infection par le VIH, se manifeste cliniquement de façon précoce. Au début de 1991, l'OMS estime à 3 millions, voire plus, le nombre d'adultes séropositifs également atteints d'une infection à *Mycobacterium tuberculosis*, en grande majorité en Afrique subsaharienne. La distribution des cas de sida et les caractéristiques de la pandémie varient selon les

Nombre de cas de sida déclarés par continent au 1/10/1991	
Afrique	120 547
Europe	56 178
Amérique du Nord	196 829
Amérique centrale & Amérique du Sud	40 607
Asie & Moyen-Orient	1 220
Océanie	3 047
Total	418 428

régions du globe et avec le temps. Au cours des années 80, les principaux modes de transmission du VIH en Australie, en Amérique du Nord et en Europe occidentale ont été les rapports sexuels non protégés entre homosexuels et bisexuels masculins à partenaires multiples et l'exposition au sang contaminé lors du partage du matériel d'injection mal stérilisé chez les toxicomanes par voie intraveineuse (IV). Cependant, l'OMS constate que, de 1985 à 1990, le nombre de malades ayant contracté le VIH par transmission hétérosexuelle a été multiplié par 12 aux Etats-Unis et par 9 en Europe occidentale. En Afrique subsaharienne, les rapports sexuels non protégés entre hétérosexuels à partenaires multiples constituent le mode de transmission prédominant, avec pour lourde conséquence la transmission périnatale. La transmission lors de soins, par du sang non testé ou du matériel à usage unique réutilisé, difficile à évaluer, peut être également un mode conséquent de contamination dans ces régions. En Amérique latine, en Asie du Sud et du Sud-Est, on assiste, depuis la fin des années 80, à une propagation rapide du VIH chez les toxicomanes IV et chez les hétérosexuels à partenaires multiples. Dans d'autres régions du monde (Asie de l'Est, Pacifique, URSS, Europe de l'Est, Maghreb et Moyen-Orient), il est plus difficile de déterminer les modes de transmission prédominants, faute de recul suffisant.

Pierre-Michel Rainon

La présente synthèse se fonde sur l'étude d'avril 1991 du Programme mondial de lutte contre le sida de l'OMS.



Chronologie pour mémoire

La chronologie détaillée des principaux événements, connus aujourd'hui, relatifs à la contamination des hémophiles et des transfusés suscite analyses et commentaires éclairants quant à l'enchaînement de causalités... et de responsabilités.

JUILLET 1982 : Le CDC d'Atlanta rapporte 3 cas de sida chez des hétérosexuels traités par des concentrés plasmatiques de facteur VIII.

Courant 1982 : Le nombre de cas de sida diagnostiqués chez des personnes hémophiles s'élève à 8 dans le monde. Il atteindra en 1983 les chiffres de 21 aux États-Unis et de 8 en Europe.

1983

• **10 mai 1983** : La firme américaine Travenol-Hyland informe le CNTS de la mise en place d'un procédé de chauffage qui pourrait protéger du sida. Aucune réponse ne sera apportée à ce courrier.

• **20 juin 1983** : La Direction générale de la santé (DGS) adresse une circulaire comportant des instructions aux établissements de transfusion sanguine sur le sida. Elle stipule, entre autres, que, « bien que la transfusion sanguine française ne constitue actuellement qu'un risque minime de transmission du sida (sic), le caractère grave de cette affection et l'absence de test approprié pour la détection des éventuels porteurs de son agent pathogène conduisent (...) à recommander différentes dispositions pour identifier les personnes appartenant aux populations à risque ».

• **Juillet 1983** : Publication, dans le n° 28 du BEH, du premier cas de sida observé en France chez un hémophile (aux États-Unis, on recense à cette époque 1 % des cas de sida chez des hémophiles).

• **Novembre 1983** : Publication du cas de Rochester. En novembre 1980, un homme de cinquante-trois ans est transfusé pour des problèmes cardiaques et meurt vingt-neuf mois plus tard d'un

sida (il s'agit du premier cas observé chez une personne transfusée et qui n'appartient à aucun des « groupes à risques » identifiés jusque-là).

• **Décembre 1983** : Le CDC d'Atlanta enregistre 31 cas de sida chez des adultes transfusés.

[Un certain nombre d'éléments sont donc acquis à la fin de cette année 1983. Le sida est désormais une pathologie reconnue et les travaux des Prs Montagnier et Gallo ont permis d'identifier son agent causal, dénommé par la suite VIH. Il est établi qu'il s'agit d'un rétrovirus transmissible par les sécrétions sexuelles, mais également par le sang et les produits dérivés. Le risque transfusionnel est donc évident dès cette époque, même si l'on ne connaît pas encore précisément les conséquences de l'infection pour la majorité des personnes contaminées.

La circulaire de juin 1983, qui est la première réponse officielle à ce nouveau danger, précise d'ailleurs fort bien ce risque à tous les médecins des centres de transfusion. Mais cette circulaire ne sera pas suivie d'effet. Plusieurs déclarations ultérieures de différents responsables le prouvent, ainsi que les circulaires ayant le même objet de 1985, 1987 et 1989. Comme le note Michel Lucas, dans son rapport, lors du bilan des années 1984-1985 : « Les incertitudes des uns ne contrebalancent pas les certitudes rassurantes des autres. »

Entre la crainte de voir fuir les donneurs, du fait d'une politique trop vigoureuse d'information et de prévention lors des collectes de sang, et une lecture rassurante des incertitudes concernant le risque transfusionnel et son ampleur, les centres de transfusion ont facilement choisi, si ce n'est sur le fond, du moins dans les faits.]

1984

• **3 février 1984** : Edmond Hervé, alors secrétaire d'État à la Santé, charge le Pr Ruffié d'une mission d'information, qui, sans remettre en cause l'idée fondamentale du bénévolat des donneurs de sang, pourrait mettre fin aux grosses difficultés de trésorerie et de fonctionnement des centres de transfusion sanguine.

• **Février 1984** : Aux États-Unis, les données de la surveillance signalent que 1% des cas de sida observés le sont chez des hémophiles et 1% chez des transfusés. En ce qui concerne les 31 cas de sida associés à des transfusions, il s'agit de 18 hommes et de 13 femmes pour lesquels il n'existe pas d'autres facteurs de risque connus et qui ont reçu du sang au cours des cinq années précédant l'apparition de la maladie. Ceux-ci ont subi des transfusions entre avril 1978 et mai 1983 ; 12 sont décédés.

• **Juillet 1984** : Au congrès international de Munich, plusieurs procédés d'inactivation du virus – dont celui par chauffage – sont présentés. A la même date, meurt le premier hémophile français atteint d'un sida, un adolescent de quinze ans.

• **26 octobre 1984** : Les CDC américains recommandent l'utilisation des produits plasmatiques chauffés pour le traitement des hémophiles.

• **22 novembre 1984** : A Paris, le Dr Jean-Baptiste Brunet, de la DGS, présente un rapport sur les risques de transmission du sida par la transfusion en relevant trois points essentiels :
– 10 % des séropositifs ont développé un sida dans les cinq ans,
– l'efficacité de l'inactivation par la chaleur est prouvée,
– rappel des recommandations du CDC.

• **18 décembre 1984** : Le Pr Ruffié succède au Pr Jean Bernard à la présidence du CNTS.

[Le bilan de l'année 1984 présenté ainsi paraît bien modeste en termes de décisions ou de mesures effectives de prévention en France, et cela alors même que c'est probablement durant cette année que le risque transfusionnel a été le plus important. Si, dans le monde scientifique, les inquiétudes grandissent au fur et à mesure des différents relevés épidémiologiques et en fonction des informations médicales qui s'accumulent, celles-ci ne débouchent pas sur un consensus, et surtout ne s'expriment pas d'une manière suffisamment manifeste pour susciter une prise de conscience du grand public et des décideurs. Certes, les premiers essais concernant des produits plasmatisés chauffés ont démarré, mais aucune information n'a filtré au-delà du cercle des initiés. Et c'est bien là une des caractéristiques générales de cette affaire, qui définit encore plus particulièrement l'année 1984 : le silence.]

On peut également constater, à l'issue de ces premières années de développement de l'épidémie, un dysfonctionnement responsable, entre autres, du manque de prise de décision en matière de santé publique, qui est l'absence de formulation claire et consensuelle de l'avis des experts. Certes, plusieurs d'entre eux se sont exprimés et se plaisent aujourd'hui à le rappeler... Mais ils l'ont fait en ordre dispersé, sans pouvoir convaincre que, en bonne logique scientifique, leurs incertitudes sur l'avenir devaient entraîner des mesures conservatoires.]

1985

• **9 janvier 1985** : Un rapport de l'IGAS (non rendu public) fait état d'une des premières études sur le test de dépistage menée par le Dr Pinon, chef du service de transfusion de l'hôpital Cochin. Cette étude identifie 5 personnes séropositives pour 1000 donneurs de sang parisiens. Il demande donc de limiter le plus possible l'usage du sang et de ses produits dérivés. A partir de ce moment-là, compte tenu des résultats de cette première étude, on a toutes les raisons de craindre que le risque de contamination pour les hémophiles traités par des produits non chauffés soit de 100 %. Ce même rapport inédit (*le Monde*, 5 octobre 1991) révèle que des sommes allouées à la recherche ont été utilisées à d'autres fins.

• **16 janvier 1985** : Dix-huit mois après la première, une deuxième circulaire de la DGS est adressée à l'ensemble des centres de transfusion sanguine : « Vous trouverez ci-joint un extrait du n° 41 du BEH sur la situation du sida au 15 octobre 1984. Vous observerez que le nombre de cas de sida liés à la transfusion s'est considérablement accru aux Etats-Unis et que des cas semblables ont été constatés en France. »

• **2 février 1985** : La revue médicale anglaise *The Lancet* publie une lettre, co-signée par Luc Montagnier et des chercheurs français, belges et italiens, démontrant que des hémophiles traités avec les produits chauffés ne sont pas contaminés, tandis qu'un groupe témoin de patients qui n'a reçu que des produits non chauffés comporte 17 % de séropositifs.

• **11 février 1985** : Le laboratoire américain Abott dépose le dossier de son test de recherche des anticorps du VIH au Laboratoire national de la santé en vue d'obtenir son agrément.

• **28 février 1985** : Diagnostic Pasteur dépose également une demande d'agrément pour son test. Il le recevra avant le test Abott.

• **Mars 1985** : Les responsables scientifiques de la transfusion sanguine, réunis à Bordeaux, réclament, sur la base d'une enquête réalisée sur 6 000 donneurs, la mise en place d'un dépistage systématique. « Le "bruit de fond" des séropositifs est de 0,3 % à 0,6 % et ces chiffres sont encore plus élevés dans les prisons. » (*Le Monde*, 19 novembre 1991.)

Le CTS de Lyon cesse de produire des concentrés non chauffés.

• **2 mars 1985** : Abott reçoit l'autorisation de mise sur le marché de son test de dépistage aux Etats-Unis.

• **12 mars 1985** : Une note interne à la DGS relate les premiers résultats d'enquêtes effectuées à la banque du sang Necker et au CTS Cochin en vue d'apprécier le risque de contagiosité de l'infection par le VIH à travers la transfusion sanguine : « Si la proportion de donneurs LAV positifs constatés au cours de l'enquête Cochin est représentative de la situation parisienne (6 pour mille), il est probable que tous les produits sanguins préparés à partir de pools de donneurs parisiens sont actuellement contaminés. »

• **Avril 1985** : Le rapport Ruffié sur « La transfusion sanguine et les dérivés sanguins » est remis à Edmond Hervé ; il intègre des mises en garde sérieuses sur le fonctionnement de la transfusion sanguine (*le Monde*, 27 avril 1987).

• **25 avril 1985** : Le Dr Robert Netter adresse une lettre à Edmond Hervé lui expliquant qu'il ne lui paraît « pas possible dans les circonstances actuelles de surseoir plus longtemps à cet enregistrement (celui du test de dépistage Abott) sans risquer un recours en Conseil d'Etat pour abus de pouvoir » (in rapport Lucas).

[Les différents documents disponibles sur la validation en France du test de dépistage, pour laquelle une société française (Pasteur) et une société américaine (Abott) étaient en compétition, montrent que les choix qui ont été faits l'ont été davantage en fonction de préoccupations politiques et économiques que médicales. En particulier, un dossier complémentaire d'évaluation du test de la société Abott a été exigé, alors qu'une analyse objective de la situation aurait dû au contraire, compte tenu de la gravité et de l'urgence, conduire à la mise en place d'un processus de validation accéléré. Rappelons que le test Abott a été autorisé sur le marché américain le 2 mars 1985 et qu'il le sera en France le 25 juillet 1985, soit cinq mois plus tard.]

Sur ce sujet, Michel Lucas écrit dans sa conclusion : « (...) Dans le calendrier décisionnel français, un certain délai dans la prise de conscience a pu être, en partie, compensé pour le dépistage du virus, il l'a été plus difficilement pour son inactivation (...). » Ce « en partie » et ce « plus difficilement » sont lourds de sens.

Pour ce qui concerne le test de dépistage, c'est au niveau politique que se situent les responsabilités, et une lettre datée du 25 février 1985, reproduite en annexe 8 du rapport Lucas, les souligne. Le Dr Alain Leblanc, alors au secrétariat d'Etat à la Santé, écrit au directeur du LNS pour lui faire part de ses réserves concernant le test Abott et surtout lui rappeler qu'il ne peut agir qu'en fonction des responsabilités qui lui sont confiées par le décret du 8 septembre 1982, ce qui l'amène à conclure qu'il ne pourra, « sur la base de ce seul décret, différer bien longtemps la délivrance d'une attestation d'enregistrement ». La lettre du 25 avril du Dr Netter à E. Hervé prouve que le message a été bien reçu puisqu'elle intervient, jour pour jour, deux mois plus tard.]

• **7 mai 1985** : Le Dr Garetta écrit au Dr Netter (directeur du LNS) et le prévient que le CNTS met en œuvre un processus de fabrication de produits chauffés en accord avec la firme autrichienne Immuno.

• **9 mai 1985** : Lors d'une réunion interministérielle sur le sujet (*in extenso* dans le rapport Lucas), Edmond Hervé estime qu'il n'est pas prouvé que la généralisation du test soit une mesure positive en termes de santé publique, puisque :
1) les cas de sida post-transfusionnels sont assez rares,
2) la généralisation de ces tests n'aurait aucun effet de freinage sur la maladie.

• **13 mai 1985** : Le comité consultatif national d'éthique demande un rapport au Pr Bastin, dans lequel celui-ci écrit : « En 1982, il était parfaitement acquis que le virus du sida pouvait aussi infecter un organisme par le passage de sang contaminé d'un individu à un autre (...). Il est bien évident que l'on se retrouve en présence de risques indiscutables, parfaitement réels et relativement importants, et qu'il convenait de prendre des mesures. »

• **29 mai 1985** : Le procès-verbal de la réunion présidée par le Dr Garetta, avec des médecins et des chercheurs du CNTS, rapporte ces propos : « Tous nos lots sont contaminés à 100 % (...). C'est aux autorités de tutelle de prendre leurs responsabilités. » (Cf. *le Canard enchaîné*, 14 février 1989 et *l'EDJ*, juin 1991.) A cette même date, le Pr Montagnier vérifie et certifie un procédé de chauffage de produits sanguins élaboré par le CTS de Lille, qui, à partir de juin, ne délivrera plus que des produits chauffés ; il proposera ce procédé au CNTS, qui restera sourd.

• **30 mai 1985** : Le Dr Habibi remet son rapport, « Sida et transfusion sanguine », aux autorités ministérielles de la santé. Il est aujourd'hui accusé par *l'Événement du jeudi* de l'avoir truqué à l'initiative du Dr Garetta. Les conclusions de ce rapport déformeront la teneur des propos tenus lors de la réunion du 14 mai 1985, durant laquelle tous les experts se seraient prononcés pour le retrait des produits non chauffés (*le Monde*, 2 novembre, et *Libération*, 5 novembre 1991).

• **19 juin 1985** : Au cours d'une réunion du Comité national de l'hémophilie dans le locaux du CNTS, présidée par le Dr Garetta, aucune mention n'est faite des lots contaminés, et le principe de quelques mois de transition dans le rem-

placement des produits non chauffés (contaminés à 100 %) par les produits chauffés (décontaminés) est accepté à l'unanimité.

• **19 juin 1985** : Le Premier ministre, Laurent Fabius, annonce à l'Assemblée que des mesures vont être prises pour assurer la distribution de produits sanguins chauffés et le dépistage des donneurs (cf. arrêté du 23 juillet 1985).

• **21 juin 1985** : Le test Diagnostic Pasteur reçoit son AMM français, soit quatre mois après le dépôt du dossier.

• **3 juillet 1985** : Au CNTS, on précise aux médecins prescripteurs que les concentrés non chauffés doivent être utilisés jusqu'à épuisement des stocks par les malades connus anti-LAV positifs. Une lettre du Dr Habibi, adressée à des responsables parisiens de transfusion, demande que les produits chauffés soient exclusivement réservés aux hémophiles encore séronégatifs. Pour les hémophiles séropositifs, « les concentrés non chauffés doivent être utilisés jusqu'à l'épuisement des stocks » (*le Figaro*, 6 juin 1991).

• **5 juillet 1985** : Le Pr Boneu de Toulouse s'élève contre la décision du ministère de continuer la distribution des produits non chauffés et plaide pour intensifier l'importation des produits chauffés.

• **22 juillet 1985** : Dans un rapport établi à la demande du secrétariat d'Etat à la Santé par des spécialistes du sida, on peut lire : « Un résultat positif n'a pas de valeur pronostique pour un individu donné. En d'autres termes, cette observation ne permet pas de savoir si l'individu en question sera ou non atteint du sida. De plus, la probabilité de cet événe-

ment est faible. Moins de 10 % des individus séropositifs manifesteront la maladie dans un délai de trois à cinq ans. » (*Le Monde*, 11 septembre 1991.)

• **23 juillet 1985** : Il est décidé, par arrêté ministériel, que les produits non chauffés ne seront plus remboursés à partir du 1^{er} octobre 1985 et qu'un dépistage systématique sera réalisé pour tous les dons de sang à partir du 1^{er} août 1985.

[Enfin !... mais cette décision intervient neuf mois après les recommandations officielles du CDC aux Etats-Unis et ne sera en vigueur que deux mois plus tard. Elle n'a surtout été encadrée, à aucun moment, des différentes mesures qui auraient permis, en attendant, de réduire au maximum les conséquences de l'épidémie pour les hémophiles. Comment se fait-il que l'on n'ait pas proposé systématiquement aux hémophiles de revenir à l'emploi de cryoprécipités, certes moins pratiques et moins efficaces, mais beaucoup plus sûrs, et ce dès le début de l'identification du risque transfusionnel et a fortiori dès lors que les experts ont eu la conviction que tous les concentrés plasmatiques non chauffés étaient contaminés. Comment se fait-il que leur emploi ait été poursuivi, y compris dans leurs indications préventives, et non pas strictement limité aux indications les plus formelles ? Comment se fait-il, enfin, qu'après cette décision officielle la délivrance des produits non chauffés ait été poursuivie ?

Cette dernière question, qui est la plus grave, trouve probablement en partie une réponse dans les deux précédentes. Dès lors qu'aucune mesure effective de prévention n'avait été prise, il devenait chaque jour plus difficile de répondre correctement à la situation créée. La politique menée jusqu'en octobre 1985, par l'ensemble des responsables, concernant l'information, la prévention et le traitement des personnes hémophiles se révèle a posteriori la pire, comme si les uns et les autres s'étaient enfermés dans des erreurs successives et que personne ne pouvait redresser la barre. Sans minimiser certaines responsabilités individuelles, on ne peut que constater, au bout du compte, une erreur collective grave, à laquelle chacun, à sa mesure, a contribué.]

• **25 juillet 1985** : Le test Abbott reçoit son autorisation de mise sur le marché, un mois après le test diagnostic Pasteur.

• **23 août 1985** : Une note émanant du CNTS stipule : « Pour tous les produits non chauffés, chercher à les distribuer à

6 000 contaminations

Une étude réalisée sous l'égide de l'ANRS en 1990 permet d'évaluer le nombre de personnes contaminées par le VIH suite à des transfusions de produits sanguins ou dérivés. Le nombre d'hémophiles infectés est estimé à 1 200, pour une population qui compte environ 3 000 personnes. En ce qui concerne les personnes transfusées, l'évaluation est plus difficile. Différentes méthodes aboutissent à une estimation qui se situe entre 2 100 et 7 700 personnes. Une estimation moyenne permet donc de penser que, au total, environ 6 000 personnes ont été contaminées suite à l'utilisation de produits sanguins et ce, majoritairement, entre 1980 et le premier semestre 1985.

Source : « La prévalence de l'infection par le VIH en France en 1989 », BEH n° 37/1990.

De la responsabilité

« C'est une affaire grave. Est-elle scandaleuse ? (...) Sur le plan humain comment ne pas éprouver une immense compassion ? (...) Puisqu'ils ont à se plaindre, quelque part, de l'erreur dont ils souffrent actuellement, il faut bien que le partage des responsabilités soit fait. On leur doit, je leur dois justice. »

En répondant ainsi à J.-P. Elkabbach, le président de la République met bien en lumière les trois différents niveaux de signification du terme même de responsabilité : un état (les parents sont responsables des dommages causés par leurs enfants), une capacité (la responsabilité est fonction du discernement dont peut faire preuve l'individu) et une obligation (être responsable, c'est avoir à répondre). C'est précisément toute la question que doivent désormais se poser, au vu de cette affaire, les différents gouvernements, les scientifiques en général, le corps médical, le monde des médias... tout le monde en particulier, dans la nécessité d'enfin comprendre la responsabilité comme une obligation de répondre de soi-même à soi-même.

des hémophiles séropositifs à Orsay et à Saint-Antoine. » (Note qui contredit ce que soutient le Dr Garetta, selon qui le dernier lot de produits non chauffés a été écoulé le 30 juillet 1985.)

1987 à 1990

• **Février 1987** : Le gouvernement décide d'abandonner le système de « cotation provisoire » pour les frais induits par la réalisation du test de dépistage, le remboursement étant enfin acquis quels que soient le fabricant et le lieu de dépistage. Les centres de transfusion sanguine, les seuls où le test était systématique et gratuit, étaient en effet devenus pour beaucoup de personnes une manière simple d'accéder au test de dépistage... ce qui risquait d'augmenter le nombre de donneurs potentiellement infectés et, par conséquent, celui des dons contaminés mais non reconnus comme tels, du fait du délai de séroconversion.

• **Octobre 1988** : L'AFH lance un appel aux pouvoirs publics demandant l'indemnisation des hémophiles contaminés.

• **1988** : Les CDAG sont mis en place.

• **1989** : Quatre ans après les dernières contaminations de 1 200 hémophiles et la mort de plusieurs d'entre eux, un système d'indemnisation – baptisé Fonds

national de solidarité –, associant des fonds publics et privés, est créé.

• **11 août 1989** : Dans une note remise à Claude Evin, alors ministre de la Solidarité, le Dr Garetta affirme notamment que « environ 3 600 personnes vivantes ont été contaminées par le sida après une transfusion sanguine, mais la plupart ne le savent pas. Beaucoup ignorent même avoir été transfusées ; il n'est pas raisonnable de laisser ces personnes dans l'ignorance de leur état » (*le Monde*, 22 octobre 1991).

• **Novembre 1989** : Début de l'instruction du juge Foulon, suite à des plaintes déposées par des hémophiles.

1991

• **3 juin 1991** : Démission de Michel Garetta suite à la campagne de presse sur le « scandale du sang contaminé ».

• **10 septembre 1991** : Le rapport Lucas est rendu public ; il confirme un certain nombre d'informations publiées.

– Fin 1984 et 1985 : le CNTS a laissé circuler, en toute connaissance de cause, les produits contaminés destinés aux hémophiles.

– La firme Travenol avait proposé dès 1983 des produits chauffés au CNTS, sans réaction de sa part.

– Bien que des experts préconisaient de remplacer les produits habituels des hémophiles par des cryoprécipités, moins dangereux, ces recommandations ont été négligées.

– Le CNTS a délibérément cherché à épuiser ses stocks de produits contaminés au-delà de juin 1985 avant de distribuer les produits sains qu'il savait enfin fabriquer.

• **4 octobre 1991** : Les responsables de l'AFH sont reçus par MM. Durieux et Bianco. L'accès au Fonds national de solidarité créé en 1989 par Claude Evin, alors ministre de la Santé, pour les hémophiles contaminés, sera étendu à toutes les personnes infectées par le VIH à la suite de transfusion sanguine (*le Monde*, 7 octobre 1991).

• **21 octobre 1991** : Le Dr Garetta, directeur général du CNTS, est inculpé d'infraction à la loi sur les fraudes.

Les Drs Roux et Netter, deux anciens hauts responsables du ministère de la Santé, ont été inculpés de « non assistance à personne en danger ». Ces trois inculpations sont prononcées dans le cadre de l'instruction menée depuis deux ans par le juge Foulon.

• **Octobre 1991** : Le rapport sur la FNTS (organisme qui chapeaute le CNTS) commandé par Pierre Bérégovoy à l'inspection des Finances révèle une dette de 200 millions de francs et un déficit d'exploitation de 123 millions de francs en 1990 dû à une gestion désinvolte et aux dépenses de ses dirigeants.

• **24 octobre 1991** : Laurent Fabius, président de l'Assemblée nationale, annonce qu'il porte plainte pour diffamation contre J. Roux, qui avait affirmé, le 15 octobre, dans *le Monde*, que, « en 1984, le Premier ministre a prélevé sur le chapitre prévention de la DGS une somme de plusieurs millions ».

• **3 novembre 1991** : Le président de la République, François Mitterrand, interrogé sur la Cinq par Jean-Pierre Elkabbach, déclare que, conformément au souhait exprimé maintes fois par les associations d'hémophiles et de transfusés, le droit à l'indemnisation sera reconnu et régi par une loi de même nature que celle pour les victimes d'attentat.

• **4 novembre 1991** : Le Dr Allain, ancien chef du département recherches du CNTS, est inculpé pour infraction à la loi sur les fraudes ; il s'agit de la même inculpation que celle retenue contre le Dr Garetta. Sa mise en cause porte sur la réunion du 29 mai 1985.

• **21 novembre 1991** : Le ministère des Affaires sociales présente un projet de loi qui prévoit la création d'un « fonds d'indemnisation tenu de présenter à toute victime (contaminée par le VIH suite à une transfusion de sang ou de produits sanguins) une offre d'indemnisation dans un délai de trois mois. (...) Ce fonds sera notamment alimenté par un prélèvement sur les contrats d'assurance dommages ».

Chronologie et commentaires

Nathalie di Piro
et **Jean-François Chambon**

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CDC : Centers for Disease Control.

CNTS : Centre national de transfusion sanguine.

DGS : Direction générale de la santé.

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

IGAS : Inspection générale des affaires sociales.

LNS : Laboratoire national d'essais.

CTS : Centre de transfusion sanguine.

FNTS : Fondation nationale de la transfusion sanguine (organisme de tutelle du CNTS).

AFH : Association française des hémophiles.

ADT : Association de défense des transfusés.

CDAG : centres de dépistage anonyme et gratuit.

Les frontières de la responsabilité

A quelle date furent prises les mesures pour enrayer la contamination par transfusion sanguine et quel degré de responsabilité politique et juridique les pouvoirs publics assument-ils dans différents pays industrialisés ? Les informations disponibles sont souvent fragmentaires et contradictoires, mais elles permettent, en l'état, d'offrir des points de comparaison avec la situation française.

LE PROBLÈME de la transfusion sanguine ne se résume pas à un calendrier de mise en place du chauffage des produits sanguins et du dépistage des dons de sang. Doivent être considérés des éléments scientifiques, économiques, politiques, sociaux et humains liés à la transfusion. Les questions d'indemnisation et la distinction du sort réservé aux hémophiles et aux transfusés témoignent du regard que les gouvernants portent aujourd'hui sur une responsabilité qui varie de l'erreur à la faute.

Grande-Bretagne

Le gouvernement accepte en 1990 le principe d'une indemnisation (amorcée en 1987) des hémophiles contaminés dans les services de santé publique avec des produits sanguins importés des Etats-Unis (d'où proviennent 80 % des besoins du Royaume-Uni).

La même année, une centaine d'hémophiles assignent les autorités de la santé et les firmes pharmaceutiques en justice. La bataille juridique semble s'achever en juin 1991, l'indemnisation se faisant sur une base forfaitaire (les sommes perçues sont très inférieures à celles auxquelles les hémophiles prétendent). Le principe de l'indemnisation ne vaut que pour les hémophiles.

Toute l'attitude du gouvernement à l'égard de son système de transfusion transparaît là. Les autorités se targuent, à la différence de leurs homologues français, d'avoir fait les moins mauvais choix, compte tenu des connaissances de 1985. Pas question donc d'admettre une « négligence » envers les transfusés, victimes ordinaires du hasard médical, malgré les actions engagées par quelques centaines d'entre eux. Une « réparation » n'est possible que dans

deux cas de figure (1). En cas de contamination après le 1^{er} mars 1988, s'il est prouvé que le sang reçu était défectueux (*Consumer Protection Act* de 1987). En cas de contamination antérieure, doit être démontré, outre la négligence des autorités, un rapport de cause à effet – très difficile à établir. D'autant que le ministère de la Santé aurait cherché (en vain) à dissimuler des notes internes sur la contamination des produits sanguins importés. Dans le secteur privé, la contamination peut justifier une rupture du « contrat de soins » (inexistant sur le plan juridique au sein du secteur public, le NHS), à supposer que le sang est un bien meuble (*Supply of Goods and Services Act*, de 1982).

Sur les 5 000 hémophiles du pays, 1 226 (soit 24,5 %) ont été contaminés, dont 200 sont décédés.

Allemagne de l'Ouest

La transfusion sanguine en Allemagne manque de sang « national ». A quelques exceptions près (la Croix-Rouge), le don de sang, rémunéré, est rare. Le pays ne couvrant que 20 % de ses besoins, un véritable « commerce du sang » s'est installé. Les firmes pharmaceutiques n'ont pas aisément accepté, à la fin de 1984, de soumettre leurs échantillons au dépistage du VIH. Il faut attendre octobre 1985 pour que l'utilisation de sang non dépisté et non chauffé soit interdite. Les firmes pharmaceutiques dominantes (Behring, Immuno, Armour Pharma, etc.) sont mises en cause dans la contamination, du fait de leurs importations de sang jusqu'en 1986. Le ministre de la Santé de l'époque semble avoir subi les pressions des firmes.

Alors qu'il régnait un *black out* sur l'affaire, le mur du silence vient récemment d'être brisé par *Der Spiegel*. Selon l'hebdomadaire, 3 000 à 4 000 hémophiles (sur

6 000) ont été contaminés. La première victime serait morte en 1982. *Der Spiegel* estime que, dès janvier 1983, les experts connaissaient le risque de contamination des hémophiles. En octobre 1983, un expert désigné par le ministère de la Santé réfute les craintes sur l'utilisation de produits coagulants.

En novembre 1983, les firmes pharmaceutiques, réunies par BGA (Office fédéral de la santé), estiment que « le sida n'est pas une maladie infectieuse ». Le BGA se décide malgré tout à précipiter les mesures de chauffage au second semestre 1984. Faute d'une réelle mise en place, certains experts s'alarment encore en juin 1985. Les firmes retardent la mise en place des mesures jusqu'en octobre 1985.

Notons que 20 % des adultes allemands ont fait un test de dépistage, remboursé par la Sécurité sociale. Les hémophiles doivent attendre plusieurs années pour toucher 60 000 DM d'indemnisation.

Suède

En avril 1986, à la suite d'un accord unique au monde, les hémophiles contaminés reçoivent une somme forfaitaire, versée par la compagnie d'assurance des laboratoires pharmaceutiques. En cas de contamination par une transfusion de sang, l'indemnisation est faite par l'assurance personnelle du patient transfusé. En 1988, puis en 1991, des indemnisations supplémentaires sont attribuées par les assurances et le gouvernement.

Selon nos informations, il n'y a pas eu de mise en circulation délibérée de produits sanguins non chauffés contaminés, cela malgré l'adoption tardive (1987) de la technique du chauffage. Notons par ailleurs que, depuis 1950, le don de sang est rétribué par une somme non indexée (25 couronnes). Ont été contaminés 129 hémophiles et 125 transfusés.

Pays	France	Royaume-Uni	Allemagne	Suède	Danemark	Japon	Etats-Unis	Italie	Espagne
Dons du sang	Bénévoles	Bénévoles	Bénévoles & rémunérés	Rémunérés	Bénévoles (2)	Bénévoles	Rémunérés Bénévoles Dédoumés	Bénévoles	Bénévoles
Nombre de cas de sida au 30 juin 1985	392	176	220	27	48	14 (au 30 janvier 1986)	11 271 (au 24 juin 1985)	52	38
Généralisation des produits chauffés	Juillet 1985	Début 1985	Très progressive Effective en octobre 1985	Courant 1987	Janvier 1986	Juillet 1985	Début 1985	(3)	Octobre 1985 (7)
Début du dépistage des dons de sang	Août 1985	Octobre 1985	Octobre 1985	Automne 1985	Janvier 1986	1989	Courant 1985	(4)	Septembre 1985 Généralisation en 1986 (8)
Nombre d'hémophiles	3 000	5 000	6 000 (1)	300	500 (2)	5 000	25 000	(5)	2 730 (9)
Pourcentage d'hémophiles séropositifs	± 40 %	25 %	> 50 %	40 %	25 % (2)	40 %	80 %	700 personnes (6)	86 % (2)
Indemnisation réglementée	• Loi en cours	• Oui	• Oui	Indemnisation par les pouvoirs publics et les compagnies d'assurance	• Oui	• Oui	• Non	En cours	• Non
• Hémothésés		• Non	–		–	–	• Non		• Non
Sources	(1) <i>Der Spiegel</i> (n° 47/91). (2) Fédération mondiale des hémophiles (<i>in Impact médecin</i> n° 123). (3) Le chauffage a été instauré par une loi du 15 juillet 1985, puis, selon l'Association des polytransfusés italiens, systématisé sur le sang importé en avril 1986 et étendu au sang italien en janvier 1988 (<i>in Le Monde</i> du 20 novembre 1991). N.B. : la Fédération mondiale des hémophiles fait remonter la généralisation du chauffage à juin 1985 (<i>in Impact médecin</i> n° 123).		(4) Le début du dépistage date de août 1985, selon la FMH (<i>in Impact médecin</i> n° 123). Selon la Lega italiana per la lotta contro l'Aids (LILA), une circulaire gouvernementale a été édictée en 1985 ; cette mesure n'est devenue réellement contraignante qu'après une loi de janvier 1988. (5) Ils sont 2 700 selon la LILA. L'Istituto superiore della sanità en compte 4 565 (<i>in Le Monde</i> du 20 novembre 1991). La FMH en dénombrait 6 000 en 1988 (<i>in Impact médecin</i> n° 123).			(6) Chiffre communiqué par la LILA. Le pourcentage est donc de 26 %. Si l'on se base sur les chiffres des hémophiles estimés par l'Istituto superiore della Sanità, le pourcentage d'hémophiles contaminés est de 15 %. Les polytransfusés contaminés sont au nombre de 500, selon la LILA. (7) Ministerio de la Sanidad. (8) Ministerio de la Sanidad et Fédération de l'hémophilie espagnole (FHE). (9) Chiffre de novembre 1991 (FHE).			
	N.B. : Les sources ne sont pas citées quand elles sont recoupées.								

Espagne

En septembre 1985, un décret du ministère de la Santé impose l'utilisation des produits chauffés. Pourtant, dès juillet 1984, deux laboratoires (Grifols et Baxters) pratiquent le chauffage de produits d'importation. Le dépistage du VIH dans les produits dérivés du sang est obligatoire dès septembre 1985, mais il ne se généralise à l'ensemble des dons qu'en 1986. Malgré le niveau élevé de contamination des hémophiles, le problème de la transfusion n'a pas secoué l'opinion. La presse populaire s'est alarmée des projets d'implantation récents de la Fondation nationale de la transfusion sanguine française dans le pays. Aucune procédure d'indemnisation n'est actuellement en cours, les pouvoirs publics estimant avoir joué leur rôle. Le décret du 6 septembre 1985 a en effet contraint les centres de transfusion à retirer de la circulation tous les produits non chauffés avant octobre. La Fédération espagnole des hémophiles (FEH), qui reconnaît la rapidité d'exécution de la mesure, tente d'obtenir – pour l'instant par la négociation directe avec le ministère – une indemnisation globale de 9,5 milliards de pesetas (environ

520 MF) pour les hémophiles contaminés avant octobre 1985. Le seul procès mené à ce jour l'a été à l'encontre de plusieurs responsables d'un hôpital par un transfusé contaminé en 1986. Car les hémophiles rechignent à la bataille judiciaire. « Dix ans après le scandale de l'huile frelatée, il n'y a toujours pas d'indemnisation », constate Jose Alonso, président de la FEH et vice-président de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH).

En novembre 1991, 86 % des hémophiles seraient séropositifs selon la FMH. Ni le ministère de la Santé ni la FEH n'acceptent de confirmer ce chiffre, afin de « ne pas alarmer la population ». Ce chiffre peut s'expliquer par le fait que les produits plasmatiques pour hémophiles étaient, à en croire la FEH, uniquement des produits d'importation.

Japon

Le Japon est depuis longtemps dépendant des Etats-Unis pour le sang et le plasma (les donneurs de sang sont pourtant nombreux et le don bénévole depuis 1964). Son implantation aux Etats-Unis a permis à une banque de sang, Green Cross, de dominer le marché local du plasma au

début des années 80. Elle fait partie des firmes poursuivies par les hémophiles. En mai 1987, la Diète (le Parlement) entame des débats sur l'indemnisation. En mai 1988, les hémophiles envisagent des actions en justice. En octobre 1988, un fonds privé d'indemnisation, alimenté par des dons d'entreprises, est créé. Il faut présenter des signes cliniques d'infections opportunistes requérant une hospitalisation minimale pour y prétendre (1). Ni l'Etat ni les firmes ne reconnaissent leur tort. Deux tiers des hémophiles contaminés sont réticents à recourir à la justice, craignant l'insuccès ou des représailles de l'administration. Des enquêtes menées en milieu hémophile font en effet état de conduites de repli. Pourtant, depuis 1989, des actions sont engagées à Osaka et à Tokyo par 57 plaignants. Un de leurs avocats laisse entendre que la contamination a continué au Japon, après l'introduction du chauffage aux Etats-Unis. Le sida était alors presque inexistant au Japon.

Mathieu Verboud,

avec J.-H. Armengaud (Madrid),
E. Camuset et A. Boiteux

(1) Actes du colloque « Droit et sida, comparaison internationale », organisé par l'ANRS et le CNRS/IRCID (24-26 octobre 1991).

Le test antigène en balance

Parallèlement à « l'affaire » des hémophiles et des transfusés, le système transfusionnel français est traversé par un vaste débat sur l'opportunité de mettre en place un dépistage systématique de l'antigène p24 du VIH. Un rapport de l'ANRS établit que ce test pourrait diminuer de 30 % à 50 % le risque résiduel ; mais l'effet attractif sur les personnes ayant eu des comportements à risques pourrait en contrebalancer le bénéfice. La décision de généraliser l'usage de ce test dépend désormais des pouvoirs publics.

LE DR YVON BROSSARD a pris sa décision en juillet dernier et l'a mise en application au tout début du mois de novembre. Depuis, le centre d'hémo-biologie périnatale qu'il dirige à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris, dépiste systématiquement l'antigène p24 du VIH sur tous les produits sanguins que lui fournit le Centre national de transfusion sanguine (CNTS). Pour le Dr Y. Brossard, cette décision était obligée : « *Apartir du moment où l'on sait, aujourd'hui, que l'on peut espérer détecter 50 % des produits sanguins toujours potentiellement contaminants, nous ne pouvions tolérer de ne pas faire ce test.* » Dans d'autres centres ou services de transfusion, en région parisienne comme en province, des décisions similaires ont été prises ces dernières semaines ou sont en passe de l'être.

Des années indécises

Ce même mois de novembre, la *Nouvelle Gazette de la transfusion sanguine* publie deux articles importants (1). Le premier est signé par le Dr Bahman Habibi, directeur médical et scientifique du CNTS, le second par le Dr Jean-Jacques Lefrère, de l'Institut national de transfusion sanguine (INTS). L'un et l'autre s'interrogent sur l'opportunité de mettre en place un dépistage systématique de l'antigène p24 du VIH sur tous les dons de sang. J.-J. Lefrère s'y déclare favorable, B. Habibi est plus réservé. Tous deux concluent par la nécessité de réaliser en France une étude d'évaluation. Ces deux articles concrétisent le vaste débat qui, dans le contexte très médiatisé de « l'affaire des hémophiles et des transfusés », agite aussi depuis plusieurs mois le

système de transfusion sanguine en France ; d'une façon plus discrète certes, plus interne, sans pour autant que ses implications soient moins importantes. L'enjeu de ce débat ? La sécurité transfusionnelle. Plus précisément, le risque résiduel de transmission du VIH par transfusion qui persiste encore aujourd'hui, et par conséquent les moyens qu'il convient de mettre en œuvre pour le réduire.

La France se situe parmi les pays d'Europe qui comptent une des plus fortes prévalences de l'infection par le VIH chez les donneurs de sang : 0,1 don séropositif pour mille en 1990. Seuls l'Espagne et le Portugal dépassent ce taux avec respectivement 0,2 et 0,6 don séropositif pour mille. A l'inverse, des pays comme le Royaume-Uni (0,01), l'Allemagne (0,01) et les Pays-Bas (0,006) rapportent des taux faibles. La forte prévalence qui existe en

France reflète indirectement le risque résiduel. En effet, plus on détecte de dons séropositifs par la recherche des anticorps anti-VIH, plus on peut estimer que le nombre de donneurs séronégatifs pour ces anticorps mais néanmoins infectés est important.

La généralisation de la recherche des anticorps anti-VIH sur tous les dons de sang, instaurée en 1985, n'a pas permis d'exclure formellement tout risque de contamination par transfusion (voir encadré). En attestent les données du registre national des infections présumées transmises par transfusion, recueillies par le groupe Receveurs de la Société nationale de transfusion sanguine (SNTS). Membre de ce groupe, le Dr Anne-Marie Jullien, du Centre de transfusion sanguine de l'hôpital Saint-Antoine, nous indique ainsi que, « depuis la mise en place du dépistage sur

La « fenêtre sérologique »

En transfusion, le risque résiduel de contamination par le VIH est lié presque exclusivement à ce qu'on appelle la « fenêtre sérologique ». Une fenêtre aveugle, en quelque sorte, puisqu'elle correspond à la période durant laquelle les tests usuels ne peuvent mettre en évidence une contamination par le VIH, celle-ci étant trop récente. Les tests utilisés pour les dons de sang, de type Elisa, détectent la présence d'anticorps spécifiques que développe l'organisme en présence du virus. Or un délai, dit de séroconversion, allant de quatre à huit semaines en moyenne, est nécessaire pour que ces anticorps apparaissent. Le risque est donc d'utiliser des produits sanguins infectés, issus de donneurs récemment contaminés par le VIH, qui

n'ont pas encore développé d'anticorps spécifiques, et pour lesquels les tests restent encore négatifs. Toutefois, dans ce cas de figure, seuls certains produits obtenus à partir du sang total recueilli lors des dons peuvent être contaminants. En effet, les procédés de préparation (chauffage, solvants détergents, extraction lipidique) des produits dits stables, comme les facteurs de coagulation, l'albumine et les immunoglobulines, permettent d'inactiver, entre autres, le VIH. En revanche, la nature des produits dits labiles, tels que le plasma frais congelé et les produits cellulaires (globules rouges, plaquettes), interdit d'utiliser ces méthodes d'inactivation du virus. Ils peuvent donc le contenir et, injecté à un receveur, entraîner la contamination.

tous les dons de sang, 59 cas de contamination par le VIH à l'occasion d'une transfusion ont été rapportés au 1^{er} septembre dernier. Des investigations complémentaires ont été effectuées pour 33 autres cas et, pour 28 d'entre eux, l'origine transfusionnelle de la contamination a été documentée. Enfin, 19 donneurs ultérieurement séropositifs ont été identifiés. Dans leur majorité, les dons à l'origine des contaminations sont intervenus durant la fenêtre de séroconversion ».

Des estimations du simple au double

Ces données, dûment documentées et qui ont fait l'objet d'une communication au congrès de transfusion de Besançon, en 1990, n'exposent cependant qu'une partie des contaminations par le VIH survenues à la suite d'une transfusion depuis la mise en place du dépistage sur tous les dons de sang en août 1985. Il est communément admis que quelques dizaines de cas de ce type surviennent chaque année en France, sans qu'il soit possible d'en connaître le nombre exact. Pour tenter d'approcher la réalité, on peut procéder à des estimations, calculées en fonction : du nombre de donneurs, de la prévalence de l'infection par le VIH parmi ceux-ci, de la probabilité qu'une proportion d'entre eux se trouve en phase de séroconversion et du nombre de produits labiles transfusés. A partir de ces paramètres, le groupe Rétrovirus de la SNTS, animé par le Dr Anne-Marie Couroucé, estimait, en 1989, que le risque résiduel de contamination par le VIH s'élevait à 1 don infectant pour 112 000. Ce qui pourrait induire environ une trentaine de contaminations transfusionnelles par an. Soit, de 1986 à aujourd'hui, 180 personnes infectées à l'occasion d'une transfusion.

Récemment, une équipe américaine (2) a publié les résultats d'une étude évaluant ce risque sur la moitié des dons de sang recueillis entre novembre 1987 et décembre 1989 à San Francisco. Cette équipe parvient à une estimation de 1 sur 60 000 dons infecté par le VIH et non dépisté par la recherche des anticorps. La prévalence de l'infection par le VIH parmi les donneurs de sang dans la ville californienne est équivalente à celle observée en France (0,1 don séropositif pour mille). Appliquée à notre pays, avec toutes les réserves de rigueur sur la méthodologie utilisée lors de cette étude et sur la fiabilité d'une telle extrapolation, cette estimation correspondrait à près de

60 contaminations transfusionnelles par an; soit, depuis 1986, environ 360 personnes infectées. Sans atteindre l'ampleur des contaminations par transfusion intervenues jusqu'en 1985, de tels chiffres n'en demeurent pas moins conséquents.

C'est dans ce contexte qu'intervient le débat actuel sur l'opportunité de dépister systématiquement l'antigène p24 du VIH sur tous les dons de sang. En fait, ce débat n'est pas nouveau. Dès 1986, la question s'est posée de savoir s'il fallait ou non recourir à ce test, qui met en évidence le seul marqueur viral détectable à ce jour durant la période de séroconversion. La protéine p24 signe les périodes de répllication du virus, pendant lesquelles on la retrouve à l'état libre dans la circulation sanguine. Or on sait depuis longtemps qu'une répllication virale importante intervient durant les premières semaines qui suivent la contamination par le VIH. Cette multiplication du virus s'estompe ensuite progressivement, à mesure qu'apparaissent les anticorps. En théorie, il devrait donc être possible, en détectant l'antigène p24, d'identifier les dons infectés mais non encore séroconvertis. Dans la pratique, et jusqu'en 1990, un certain nombre de difficultés se présentaient.

D'une part, sur le plan technique, le test antigène p24 demandait un temps d'incubation de vingt-quatre heures, ce qui pouvait poser des problèmes compte tenu des délais relativement courts de fabrication et d'utilisation de certains produits sanguins (notamment les concentrés plaquettaires et leucocytaires). D'autre part, aucune certitude n'existait quant à l'intérêt « statistique » du test. Les quelques travaux réalisés jusqu'alors n'étaient pas véritablement concluants, voire étaient défavorables au test. En 1990, deux études américaines, publiées dans le *New England Journal of Medicine*, et réalisées respectivement sur 500 000 dons et sur près de 9 000 échantillons sanguins issus de sérothèques de régions des Etats-Unis à haute prévalence de l'infection, minoraient largement l'intérêt du test. Ni l'une ni l'autre ne retrouvaient d'antigénémie positive sur l'ensemble des lots de sang négatifs pour les anticorps. Ces deux études ont conduit les autorités fédérales américaines à ne pas recommander l'usage du test antigène dans le cadre de la transfusion sanguine, son intérêt apparaissant trop limité au regard de la fréquence statistiquement trop faible du nombre de dons antigène positif/anticorps négatif pouvant être mis en évidence par ce biais.

Nous écrivions ici même, il y a tout juste un an, après avoir rendu compte de ces deux études et en fonction des éléments disponibles à l'époque : « Un dépistage de l'antigène p24 à l'occasion de tout don du sang ne permettrait pas d'accroître la sécurité transfusionnelle (3). »

En France, l'éventualité du recours au test antigène a fait l'objet jusqu'en 1990 de nombreuses discussions, réunions et rapports au sein du système de transfusion. Les partisans du test étaient alors peu nombreux, insuffisamment tout au moins pour parvenir, compte tenu des incertitudes, à ce qu'une étude d'évaluation soit mise en œuvre. Jusqu'ici, les seules données prospectives françaises étaient issues d'un dépistage systématique mis en place en 1987 par le Dr Dominique Vignon au CTS de l'hôpital Foch, à Suresnes. Un don sur les 30 000 testés actuellement a été retrouvé antigène positif/anticorps négatif. Précisons que ce don a été identifié au tout début du dépistage et qu'il n'en a pas été retrouvé d'autres depuis. La publication des deux études américaines avaient fini par couper l'herbe sous le pied aux partisans du test, la plupart s'étant convaincus de son absence d'intérêt ou étant devenus plus mitigés.

Test performant et disponible

Sans avoir radicalement changé, la situation a évolué depuis quelques mois. Des voix s'élèvent, de plus en plus nombreuses, au sein des structures transfusionnelles pour que la question du test antigène soit reconsidérée. A cela, deux raisons principales. Premièrement, des tests de seconde génération sont apparus sur le marché. Outre l'amélioration de leur sensibilité et de leur spécificité, ces nouveaux tests ne demandent plus que quelques heures d'incubation. Pour certains, ce délai est même réduit à deux heures. La mise en œuvre pratique du test s'en trouve grandement facilitée. Deuxièmement, le groupe Rétrovirus a présenté, lors de la conférence internationale sur le sida de Florence, en juin dernier, des données nettement favorables au test antigène, à défaut d'être significatives car trop restreintes quantitativement. Ces données sont issues d'une étude portant sur 9 donneurs de plasma découverts séropositifs à l'occasion d'un don (4). En testant rétrospectivement le don précédent de ces donneurs, les auteurs de cette étude ont constaté que 5 d'entre eux étaient positifs pour l'antigène p24. En d'autres termes,

plus de la moitié des 9 donneurs étaient déjà infectés lors de leur avant-dernier don, et ils auraient pu être identifiés à cette occasion si le test antigène avait été réalisé au moment de la collecte. Les auteurs concluaient en déclarant que « le dépistage de l'antigène p24 pourrait améliorer la sécurité des receveurs de sang ». C'est en prenant connaissance de ces données que le Dr Y. Brossard a décidé de systématiser le dépistage de l'antigène sur tous les produits utilisés dans son centre. Elles ont également conduit un groupe de médecins du CNTS à interpeller à plusieurs reprises la direction du centre. Sans grand succès au départ. L'un d'eux explique que « l'ampleur prise par « l'affaire » des transfusés tétanisait tout le monde. Les dirigeants du CNTS préféraient ne pas bouger et attendre que les choses se décentent ». Courant septembre, plusieurs réunions ont néanmoins lieu entre les responsables du CNTS et ces médecins. Le dossier n'évolue guère pour autant.

Un risque minoré ...

Sans qu'il nous soit possible d'établir quel fut le facteur déclenchant, les pouvoirs publics, par le biais de la Direction générale de la santé (DGS), ont fini par se préoccuper du dossier. Au début du mois d'octobre, le Pr Jean-François Girard, directeur général de la santé, sollicite l'avis du Comité de suivi de la sécurité des transfusions sanguines dans le cadre du rapport que ce comité est chargé d'établir sur les orientations générales à mettre en place en la matière (5).

Parallèlement, la DGS commande un rapport d'expertise sur le test antigène à deux institutions : d'une part, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem), qui, concernant la transfusion, avait déjà planché sur le dépistage du virus de l'hépatite C pour les dons de sang à la fin de l'année 1990, et, d'autre part, l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS). L'Andem se charge d'établir une revue de la littérature existant sur le sujet et délègue, dans les faits, la responsabilité du rapport à l'ANRS. Sous la férule de son directeur, le Pr Jean-Paul Lévy, celle-ci constitue un groupe de travail, composé notamment d'épidémiologistes et de virologues, avec mission de définir une position consensuelle sur la question. Ce groupe de travail s'est depuis réuni à deux reprises, et le sujet a été inscrit à l'ordre du jour du conseil scientifique de l'ANRS du 20 novembre dernier. Jean-Paul Lévy devait ensuite remettre son rapport à Jean-François Girard.

Dans ses grandes lignes, ce rapport, qui, à l'heure où nous imprimons, n'a pas été rendu public, établit que la généralisation du test antigène permettrait de détecter non pas tous mais au moins une partie des dons de sang contaminés non séroconvertis pour les anticorps. Sur la base des connaissances actuelles, l'ANRS estime qu'environ 30 % à 50 % d'entre eux, soit de 5 à 15 dons potentiellement infectants, pourraient ainsi être écartés de la transfusion sanguine par an. Traduction : entre 10 à 20 contaminations par le VIH à l'occasion de transfusion seraient, chaque année, évitées.

... mais un effet attractif

Pour autant et paradoxalement, la sécurité transfusionnelle par rapport au VIH n'en serait pas automatiquement améliorée. Selon l'ANRS, l'annonce de la mise en place d'un dépistage de l'antigène p24 pourrait donner lieu à un phénomène similaire à ce qui s'est produit lors de la mise en place du dépistage systématique des dons pour les anticorps anti-VIH en 1985 : un certain nombre de personnes craignant, à juste titre ou pas, d'avoir été contaminées récemment, pourraient être incitées à se rendre dans les centres de transfusion pour donner leur sang afin de savoir si oui ou non leur crainte est justifiée. D'où un risque de voir augmenter la fréquence des donneurs se trouvant en phase de séroconversion, en sachant que le test antigène ne permettrait pas de tous les identifier. L'utilité réelle du test antigène serait ainsi contrebalancé par son effet « attractif ».

Une des solutions pour pallier ce risque pourrait être de permettre aux Centres de dépistage anonyme et gratuit (CDAG) de réaliser le test antigène. Selon Jean-Paul Lévy, cette solution serait largement insuffisante étant donné que les dépistages effectués dans les CDAG ne représentent en volume que 5 % de ceux réalisés en dehors du cadre de la transfusion. La généralisation du test coûterait environ 100 millions de francs par an, soit l'équivalent des dépenses générées par le dépistage du HTLV1 – mis en place au début de l'année 1991 – dont on sait que la prévalence est bien moindre en France que celle du VIH. Pour Jean-Paul Lévy, l'aspect financier ne devrait donc pas entrer en ligne de compte. Ce que confirme un haut responsable de la DGS, selon lequel le ministère des Affaires sociales serait d'accord et déjà d'accord pour instaurer la systématisation du test antigène, dès lors que son intérêt serait démontré.

[Il apparaît évident que la question du test antigène ne peut être envisagée séparément d'un ensemble de mesures destinées à renforcer les maillons faibles du système transfusionnel. En amont de ce test, la forte prévalence de l'infection par le VIH parmi les donneurs traduit un manque d'information – et donc de prise de conscience – de ces mêmes donneurs sur la réalité des risques transfusionnels liés aux dons, et les failles de l'entretien médical préalable, qui doit normalement permettre d'écartier du don toute personne pouvant présenter un risque d'avoir été contaminée par le virus (6). En aval, une limitation des indications transfusionnelles, au plus juste des besoins réels, réduirait le nombre d'actes transfusionnels réalisés chaque année en France et par conséquent le risque de contamination.]

De telles mesures supposent une véritable volonté politique, puisqu'elles impliquent des investissements financiers et des évolutions structurelles et administratives d'envergure. La réforme du système transfusionnel français, en cours d'élaboration au sein des ministères des Affaires sociales et de la Santé, suscitée par « l'affaire » des hémophiles et des transfusés, saura-t-elle répondre à ces besoins ? Il faut l'espérer, si, dans quelques années, les pouvoirs publics et les responsables de la santé publique ne souhaitent pas se retrouver dans une situation identique à celle d'aujourd'hui, faute d'avoir pris à temps des dispositions adéquates aux exigences que l'on est en droit d'attendre en matière de sécurité transfusionnelle. L'histoire passée et présente peut, en la matière, être riche d'enseignements.]

Franck Fontenay/
Jean-François Chambon

(1) *La Nouvelle Gazette de la transfusion sanguine*, novembre 1991, p. 8-10.

(2) Michael P. Bush et al., « Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type 1 infection by culture and DNA amplification of pooled cells », *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1-5.

(3) Voir le *Journal du sida* n° 23, décembre 1990.

(4) Christian Janot et al., « p24 antigen in plasma donations collected before discovery of anti-HIV seropositivity », abstract WC 3166, VII International Conference on Aids, Florence, 19-24 juin 1991.

(5) Ce comité, créé par le ministre des Affaires sociales, Jean-Louis Bianco, au début du mois de juin dernier, est composé des Prs Laurent Degos (hématologue, hôpital Saint-Louis, Paris), Roger Salamon (épidémiologiste, Bordeaux) et Alain Coudeau (virologue, Tours).

(6) Voir à ce sujet « Entretien médical préalable au don, une étude révélatrice », le *Journal du sida* n° 23, décembre 1990, p. 15-16.

Les essais de vaccins

Le colloque des Cent Gardes, dont la sixième édition vient d'avoir lieu à Marnes-la-Coquette, réunit chaque année les chercheurs spécialisés dans l'étude d'un vaccin contre le sida. Les médias ont beaucoup parlé des travaux du Pr Girard, de l'Institut Pasteur, et de son annonce de futurs essais d'innocuité chez l'homme. Il ne faut cependant pas oublier qu'actuellement se déroulent 11 protocoles différents de tests de vaccins, réalisés essentiellement aux Etats-Unis, avec pour certains un recul de plusieurs années. C'est l'occasion de faire une mise au point sur les derniers résultats présentés.

AVANT d'évoquer les essais en cours sur les animaux et sur l'homme, qui associent parfois plusieurs stratégies (voir encadré sur les différentes stratégies vaccinales), il convient de rappeler les problèmes particuliers liés au VIH, problèmes de variabilité génétique du virus, mais aussi de protection des muqueuses.

Spécificités du virus

L'analyse de séquences a mis en évidence une grande variation génétique entre différents isolats de virus. On retrouve cette variation au sein de chaque personne infectée. Le virus, en se multipliant dans l'organisme, mute et peut ainsi échapper aux anticorps neutralisants développés au début de l'infection. De plus, la boucle V3 (voir « peptides synthétiques » dans l'encadré sur les stratégies vaccinales) est elle-même localisée dans une région hypervariable de l'enveloppe. Si l'on met au point un vaccin qui utilise une boucle V3 provenant d'un isolat donné, les anticorps obtenus ne protégeront pas contre tous les autres isolats (on parle d'une spécificité de type). Une solution à ce problème de variabilité peut être apportée par la mise en évidence d'épitopes (« régions ») conservés entre tous les isolats. L'équipe de P. Berman, de Genentech (Californie), a pu montrer que la boucle V3 provenant du virus VIH_{LAI} (celui isolé par L. Montagnier) est relativement inusuelle, puisqu'elle n'est retrouvée que chez 5 % des isolats. Un autre virus appelé VIH_{MN} a en revanche

une boucle V3 représentative d'environ 60 % des isolats étudiés. Par ailleurs, les anticorps développés chez le chimpanzé contre la boucle V3 de VIH_{MN} ont une activité neutralisante hétérologue ; ils empêchent la réplication de virus VIH_{MN} mais également celle d'autres isolats. La mise au point d'un vaccin capable de protéger contre toutes les souches de VIH, ou du moins contre le plus grand nombre possible, passe donc par la caractérisation de ce type de séquences conservées.

Il existe un autre virus (VIH2), isolé en Afrique de l'Ouest, et qui est responsable, tout comme le VIH1, de l'apparition d'un sida chez l'homme. Bien que possédant les mêmes propriétés fonctionnelles, les enveloppes du VIH1 et VIH2 n'ont pas de réactivité antigénique croisée (l'enveloppe du VIH2 ne sera pas reconnue par des anticorps dirigés contre celle du VIH1, et inversement). Ce qui signifie qu'il sera nécessaire de disposer d'un vaccin pour chaque type de virus.

Il est également nécessaire de déterminer si l'immunité conférée par les candidats vaccins actuels est capable d'empêcher l'infection via les muqueuses, génitales ou rectales. Une première barrière de protection de l'organisme est en effet assurée au niveau des muqueuses par une sous-classe d'anticorps appelée IgA. L'équipe de L. Thibeaudeau, de l'Institut Armand-Frappier (Montréal), a étudié ce phénomène chez le lapin et la souris. Des liposomes (petites gouttelettes lipidiques) recouverts de protéine d'enveloppe (gp120), administrés par voie orale, entraînent l'apparition d'IgA dans la salive

et d'anticorps (IgG et IgM) dans le sang. En revanche, administrés par voie intraveineuse, les liposomes provoquent l'apparition d'anticorps uniquement dans le sang. Il reste à déterminer si ces IgA sont effectivement protectrices dans le cas du sida. Ces expériences méritent d'être reproduites sur le singe et chez l'homme.

Les essais sur l'animal

Le chimpanzé est le seul animal (avec le singe gibbon) qui est sensible à l'infection par du VIH1 : les chimpanzés inoculés expérimentalement produisent du virus infectieux en deux à quatre semaines ; ils fabriquent des anticorps spécifiques, mais ne développent pas de sida, même après plusieurs années d'infection. On peut injecter à ces animaux des candidats vaccins contre le VIH1, puis tester leur efficacité par injection de virus (on parle alors de « challenge »). Si le singe devient virus-positif, c'est le signe que la vaccination est sans effet. Si, en revanche, le singe reste virus-négatif, la vaccination est efficace. L'utilisation de ce modèle est limitée par le faible nombre d'animaux disponibles. Les équipes placées sous la responsabilité de M. Girard (Institut Pasteur, Paris) travaillent depuis plusieurs années sur ce modèle. Elles avaient démontré, en 1990, qu'il était possible de protéger des chimpanzés contre l'injection expérimentale de VIH grâce à la vaccination préalable des animaux. Trois chimpanzés avaient été immunisés avec différents « cocktails » vaccinaux, comprenant entre autres du VIH inactivé, de la protéine d'enveloppe gp160, des

Vaccination et immunité

Le but de la vaccination est d'entraîner une réponse immunitaire qui permettra d'éliminer le virus lorsque celui-ci se présentera à l'organisme. Cette réponse immunitaire doit être de deux ordres : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

– L'immunité humorale est assurée par les anticorps, qui vont spécifiquement reconnaître les protéines (antigènes) du virus. Pour être efficaces, les anticorps doivent être neutralisants, c'est-à-dire qu'ils doivent empêcher la prolifération de virus infectieux. Les anticorps sont présents dans le sang (IgG et IgM), mais également au niveau des muqueuses (IgA), où ils assurent une première barrière protectrice. Les anticorps ne rentrent pas dans les cellules, et donc ne peuvent atteindre le site de multiplication des virus. En revanche, ils peuvent agir sur le virus, lorsque celui-ci est à l'état libre, et empêcher ainsi sa propagation à des cellules non infectées.

– L'immunité cellulaire repose sur les cellules cytotoxiques, lymphocytes et macrophages. Le rôle des cellules cytotoxiques est de reconnaître spécifiquement les cellules infectées par le virus et de les détruire.

virus vaccine recombinants, des peptides V3. Après challenge par une forte dose de virus (100 doses infectieuses), deux animaux ont apparemment été protégés de l'infection pendant un an (l'expérience a alors été arrêtée), tandis que le troisième devenait virus-positif après un délai de quatre mois.

L'équipe du Pr Girard a montré cette année que les chimpanzés étaient également protégés contre une contamination par des cellules infectées par le virus. Ce point est important, car, dans la nature, la transmission se fait essentiellement par le biais de cellules infectées. L'un des deux chimpanzés qui avaient été protégés dans la première expérience a reçu deux nouveaux rappels de vaccination, alors que le second n'a pas été revacciné. Un troisième animal a été vacciné par l'association virus vaccine recombinant vivant + protéines virales recombinantes + peptides synthétiques V3. Ils ont ensuite reçu, ainsi qu'un quatrième animal servant de témoin non vacciné, une dose infectieuse de lymphocytes infectés. Au bout de quatre semaines, le témoin devenait virus positif, alors que les trois animaux vaccinés étaient protégés pendant huit à douze mois. Malheureusement, un des trois animaux est mort d'insuffisance cardiaque avec

nécrose hépatique après huit mois d'expérience. Cette mort ne semble pas liée au virus puisque aucune trace de VIH n'a pu être détectée dans les organes de l'animal. Des études préliminaires semblent indiquer que ce n'est pas non plus le protocole de vaccination qui est la cause du décès. Ces résultats constituent une avancée capitale, mais il sont très préliminaires, car :

– Les animaux ont été protégés contre une infection « homologue » : les vaccins et les virus du challenge dérivent tous deux du même isolat (VIH_{LA1}).

– Le nombre d'animaux utilisé est très faible, et la protection obtenue n'est pas totale.

– Les animaux protégés développent des anticorps neutralisants contre la région V3, mais aucune réponse immunitaire cellulaire n'a été mise en évidence. Ces expériences suggèrent que les anticorps neutralisants peuvent suffire à eux seuls à protéger, mais leur durée de vie est courte. Ce type de vaccination nécessitera donc probablement plusieurs rappels.

Une combinaison testée en France

Les chimpanzés ont reçu des cocktails vaccinaux différents. Le point commun à tous est l'association protéine d'enveloppe gp160 + peptides V3. C'est cette combinaison qui va être prochainement (en 1992) testée sur l'homme en France. Ces essais se dérouleront sous l'égide de l'ANRS. Son directeur, J.-P. Lévy, en a exposé les futures modalités. Il a tenu tout d'abord à rappeler qu'« il ne fallait pas faire un événement de ce qui n'en est pas un », beaucoup d'essais vaccinaux étant déjà en cours chez l'homme (voir page 22). Il s'agira d'essais de phase I (essais d'innocuité) se déroulant sur un petit nombre de volontaires séronégatifs en bonne santé. Les formalités d'appel à volontaires ne sont pas encore définies.

Les préparations vaccinales sont en cours de production dans « des conditions de bonne pratique de laboratoire » ; leur innocuité et leur absence d'infectiosité seront vérifiées sur les animaux avant d'être essayées sur l'homme. Le virus servant de base est l'isolat VIH_{MN'}, beaucoup plus représentatif de l'ensemble des isolats rencontrés aux Etats-Unis et, semble-t-il, en Europe. Le protocole de vaccination envisagé, composé de 2 à 3 injections de gp160 ainsi que de 2 à 3 injections de peptides V3, doit auparavant être entériné par l'ANRS et par un comité d'éthique.

SIV et VIH

L'infection de singes Rhésus macaques par le virus SIV provoque une maladie mortelle proche du sida, caractérisée par une diminution du nombre de lymphocytes CD4+ circulants et l'apparition d'infections opportunistes. Le nombre d'animaux disponibles pour les tests n'est pas un facteur limitant comme c'est le cas pour les chimpanzés. Le SIV possède une structure très proche des virus humains, et spécialement du VIH2. Cette propriété permet le développement de vaccins similaires pour le SIV et le VIH. Cependant, certaines divergences existent entre les virus humains et simiens. Par exemple, les épitopes de neutralisation sur l'enveloppe du SIV ne correspondent pas à la boucle V3 retrouvée dans le VIH. Cela pose le problème de la validité de ce modèle pour l'étude des vaccins sous unités.

Dans ce modèle, les expériences de vaccination sont les plus avancées. Des résultats préliminaires positifs ayant été obtenus contre un challenge par une infection avec un virus homologue, les essais s'orientent maintenant vers des conditions plus proches de celles observées dans la nature : challenge avec cellules infectées et isolats hétérologues, challenge par voie génitale.

Les trois phases d'essais vaccinaux chez l'homme

Phase	But	Population testée
I	Essai d'innocuité.	Petit nombre de volontaires séronégatifs.
II	Essai d'immunogénicité (détermination de la dose, du mode d'administration, etc.)	Volontaires séronégatifs en plus grand nombre.
III	Essai d'efficacité.	Volontaires ayant des comportements à risques.

Au centre de primates de Davis (Californie), l'équipe de M. Marthas a pu montrer que du SIV inactivé ou atténué protégeait contre l'injection intraveineuse de SIV vivants : zéro singe sur sept vaccinés avec du virus atténué, un singe sur quatre vaccinés avec du virus inactivé et trois singes sur trois témoins sont devenus contaminés après un challenge par 10 doses infectieuses de SIV. En outre, chez le singe vacciné mais non protégé, la maladie se développe plus lentement. Chez les singes vaccinés, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'anticorps neutralisants et la protection. L'immunité cellulaire (cellules cytotoxiques) semble donc nécessaire pour l'effet protecteur conféré par ces vaccins. Mais ces vaccins semblent moins efficaces pour protéger contre un challenge par voie vaginale, puisque 50 % à 60 % des singes vaccinés deviennent infectés après un challenge par cette voie. En revanche, cette équipe n'a pu obtenir de protection chez les macaques vaccinés avec des vecteurs vaccine exprimant l'enveloppe (gp130) du SIV.

L'équipe anglaise de P. Greenaway (NIBSC) recueille des résultats similaires en utilisant du virus inactivé. Trois

différentes préparations à base d'enveloppe recombinante sont inefficaces, alors que du virus SIV inactivé protège contre une injection de SIV vivant par voie intraveineuse. De plus, la protection obtenue est hétérologue : les singes sont résistants à l'infection par un autre isolat de SIV appelé *delta*.

Onze protocoles en cours

Une seule équipe, celle de S. Hu (laboratoires Bristol-Myers, Washington), a montré qu'il était possible de protéger efficacement les macaques avec une préparation à base d'enveloppe de SIV. Le protocole en est le suivant : une première vaccination avec des vecteurs vaccine recombinants exprimant l'enveloppe, suivie de 2 rappels un an après avec de la protéine d'enveloppe purifiée. Deux semaines après ces rappels, les animaux sont infectés par voie intraveineuse. Les quatre animaux vaccinés sont toujours protégés après un an de recul, alors que les quatre animaux témoins sont devenus virus positif deux à quatre semaines après le challenge.

Les essais de candidats vaccins chez l'homme ont commencé avant d'obtenir la preuve de leur efficacité chez l'animal. Il s'agit d'essais de phases I/II, certains étant en cours depuis plusieurs années. Le tableau page 16 résume les différentes phases qui doivent être suivies lors d'un essai de vaccin chez l'homme. La phase I consiste à vérifier que la préparation testée est dénuée de toxicité. Elle se déroule chez un petit nombre de volontaires séronégatifs, ayant un mode de vie *a priori* sans risque de contamination. Dans le cas des essais VIH, cette phase est souvent associée à la phase II. Il s'agit de vérifier l'immunogénicité des préparations vaccinales. Une batterie de tests est alors déployée : recherche d'anticorps contre le virus, dans le sang et les muqueuses, détermination de leurs capacités protectrices, recherche de cellules cytotoxiques spécifiques.

Onze protocoles sont en cours d'essais de phases I/II. Les préparations testées sont variées : vecteurs vaccine exprimant de la gp160, protéines d'enveloppe gp160 et gp120, peptides synthétiques, anticorps monoclonaux anti-CD4, etc. Comme l'a rappelé W. Koff, du National Institute of Health (Etats-Unis), une

LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES VACCINALES APPLICABLES À L'INFECTION PAR LE VIH

1 – VIH vivant atténué

Ce type de vaccin a déjà fait ses preuves contre d'autres infections virales, telles que la poliomyélite. Dans le cas du sida, il s'agirait de VIH vivants, mutés, ayant perdu leur pouvoir pathogène mais conservant leur propriété de multiplication. Ils devraient être très efficaces, car ils miment parfaitement l'infection naturelle. Cependant, le risque d'une mutation « reverse », qui restaurerait la virulence du virus, n'est pas négligeable. Il faut donc introduire des mutations irréversibles dans le matériel génétique du virus. En outre, des problèmes d'utilisation se posent pour les sujets immunodéficients, chez lesquels le virus, même atténué, risque d'être pathogène. Des résultats intéressants, bien que préliminaires, ont récemment été obtenus par l'équipe de R. Desrosiers (Etats-Unis) chez le singe. Le virus utilisé est le SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) capable d'induire un sida chez le singe macaque. Lorsqu'on enlève le gène codant pour la protéine Nef de ce virus (une protéine au rôle mal connu, servant probablement à la régulation de la réplication), la propagation du virus chez le macaque est

très diminuée. Les animaux inoculés avec le virus atténué fabriquent des anticorps contre le virus, mais ne développent pas de sida. Les expériences sont en cours pour déterminer si ces animaux vont être protégés quand on leur injectera le virus non muté. Ces résultats semblent prometteurs chez le singe. Malheureusement, ce type de vaccin posera des problèmes d'application à l'homme. Comment, en effet, s'assurer que le virus est réellement atténué ? Il paraît totalement exclu d'en injecter à l'homme pour répondre à cette question.

2 – VIH entier inactivé

Les vaccins viraux inactivés (c'est-à-dire tués) sont utilisés par exemple pour protéger contre la grippe ou la polio. Le virus peut être inactivé de plusieurs façons (irradiation gamma ou rayonnement ultraviolet). Le virus est « mort », mais il conserve ses protéines à la surface et permet donc l'apparition d'une réponse immunitaire spécifique. Cette réponse n'est cependant pas toujours de forte intensité. Il est nécessaire de faire des injections multiples et d'utiliser des adjuvants, substances qui amplifient la réponse immunitaire.

3 – Vaccins recombinants vivants

Un micro-organisme (virus ou bactérie) sert de vecteur pour faire exprimer des gènes du VIH. Le vecteur le plus utilisé est le virus de la vaccine, qui est génétiquement modifié pour produire des antigènes (généralement l'enveloppe du VIH). De tels virus offrent l'avantage d'être beaucoup plus immunogènes que les virus tués, car ils se multiplient dans l'organisme hôte et produisent des quantités significatives d'antigènes du VIH. Lorsque ces virus recombinants sont injectés à l'homme ou à des animaux, ils entraînent l'apparition d'une forte réponse immunitaire cellulaire. La réponse humorale obtenue est généralement plus faible. Il est en outre nécessaire de faire plusieurs injections de rappel, à quelques mois d'intervalle, pour obtenir une bonne réponse immunitaire.

Ces vaccins présentent quelques inconvénients :

- Leur efficacité est diminuée si la personne a déjà été immunisée contre la vaccine.
- Il n'est pas toujours sans danger d'injecter du virus de la vaccine vivant. Il a été décrit des cas de vaccine disséminée ou nécrosante, en particulier chez des sujets immunodéprimés.

certaine standardisation a été établie afin de pouvoir comparer ces protocoles. La vaccination est généralement composée de 3 injections réparties sur six mois, suivies, douze à dix-huit mois plus tard, d'injections de rappel.

Les premiers résultats indiquent que les préparations sont bien tolérées et qu'elles induisent l'apparition d'une réponse immune contre le VIH. Le protocole le plus efficace est le suivant : injection de vecteur vaccin vivant exprimant l'enveloppe, suivie de rappels constitués de gp160 recombinante purifiée. W. Koff a présenté une étude dans laquelle treize personnes ont été traitées de cette façon. Un mois après la vaccination, elles avaient toutes développé des anticorps anti-enveloppe, détectés par Western Blot. Le sérum de neuf d'entre elles inhibait la formation de syncytia (fusion de plusieurs cellules infectées) par le virus *in vitro*, signe de la présence d'anticorps protecteurs. S. Hu (laboratoires Bristol-Myers) a obtenu le même type de résultats, puisque 50 % des sujets traités par un protocole similaire développent des anticorps neutralisants.

Il est évidemment impossible d'inoculer du VIH aux personnes traitées afin de

déterminer si ces candidats vaccins sont protecteurs. L. Corey (université de Washington) a employé une élégante méthode de substitution, utilisant les souris hu-PBLSCID. Ces souris présentent un profond déficit immunitaire, car elles sont dépourvues de lymphocytes. On peut obtenir des souris chimériques, possédant un système immunitaire fonctionnel, en leur injectant des lymphocytes humains. L'équipe de L. Corey a ainsi reconstitué des souris avec des lymphocytes de personnes ayant reçu un candidat vaccin (vecteur vaccin + gp160 recombinante) et ayant développé des anticorps neutralisants anti-VIH. Ces souris ont ensuite été challengées avec du VIH. Une protection a été observée chez les souris « vaccinées » ; la multiplication du virus est inhibée chez une importante proportion d'entre elles.

Une forte demande, tout à fait justifiée, est à l'origine de tests cliniques chez des personnes déjà séropositives. Il s'agit d'essais combinant directement les phases I, II et III. Ces protocoles incluent en particulier ceux de D. Zagury (Institut Curie, Paris), qui utilisent des cellules autologues (cellules du patient) infectées par des vecteurs vaccin recombinants

puis fixées, et ceux de J. Salk, le « père » du vaccin polio, à base de particules de VIH déshabillées de leur enveloppe. Après injection de ces préparations, de nombreux paramètres biochimiques et virologiques sont analysés chez ces patients. Il est nécessaire d'avoir un recul plus important que celui dont on dispose à l'heure actuelle, afin de savoir s'il est possible d'obtenir une efficace immunisation « post exposition » au virus.

En conclusion, le pessimisme qui était de règle il y a quelques années a laissé place à un optimisme prudent. Des préparations vaccinales ont fait preuve d'une efficacité certaine chez le chimpanzé et le macaque. De nombreux protocoles sont en cours d'expérimentation ou vont l'être chez l'homme. De sérieux problèmes subsistent néanmoins : variabilité du virus, protection contre les voies naturelles de l'infection, durée de la protection conférée par les préparations actuelles. Il s'écoulera encore de longs mois avant de pouvoir disposer sur le marché d'un vaccin efficace.

Olivier Schwartz,

Laboratoire rétrovirus et transfert génétique,
Institut Pasteur.

D'autres vecteurs plus inoffensifs pour l'homme sont en cours d'étude : virus de la vaccine aviaire, mycobactéries (bactéries de la famille du BCG).

4 – Vaccins sous unités

Il s'agit de protéines du VIH purifiées à partir de particules virales, ou produites par génie génétique. De nombreux systèmes d'expression sont utilisés pour la production de ces antigènes viraux. Des bactéries (*Escherichia Coli*), des virus d'insectes (*Baculovirus*), des levures, des cellules de mammifères sont manipulés génétiquement pour produire de grandes quantités d'antigènes. Le problème principal réside dans le choix du fragment de virus à utiliser. Il s'agit généralement des protéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), mais aussi de la capsid (Gag) du virus. Les vaccins sous unités présentent l'avantage d'être dénués de toxicité et l'inconvénient d'être peu immunogènes. Cette stratégie vaccinale a déjà fait ses preuves ; le vaccin contre le virus de l'hépatite B humaine, produit par l'Institut Pasteur, en est un exemple.

5 – Peptides synthétiques

Seules certaines régions (ou épitopes) de la protéine d'enveloppe gp120 sont responsables *in vivo* de l'apparition d'anticorps neutralisants.

La cible principale de ces anticorps neutralisants sur la gp120 est la boucle V3, région impliquée dans la fusion du virus avec la cellule. On peut synthétiser par voie chimique des peptides correspondant à la boucle V3. Lorsqu'ils sont injectés à l'homme ou à des animaux, ces peptides induisent des anticorps protecteurs. Les avantages et les inconvénients de ce type de préparation sont les mêmes que ceux des vaccins sous unités.

6 – Immunisation passive

Il s'agit de conférer une protection à un organisme en lui injectant une quantité importante d'anticorps neutralisants. E. Emini, des laboratoires Merck, Sharp and Dohme (Etats-Unis), a montré que l'on pouvait protéger des chimpanzés contre l'infection par une dose massive de VIH1 avec une injection d'anticorps monoclonaux dirigés contre la boucle V3. Aucun signe d'infection n'est décelé chez les chimpanzés traités après plus de six mois de suivi, contrairement au chimpanzé témoin. Ces résultats montrent que les anticorps neutralisants peuvent suffire à eux seuls à assurer la protection contre l'infection par le virus, à condition d'agir très rapidement après l'infection (dix à trente minutes après l'infection dans le protocole utilisé chez le chimpanzé). Ils permettent par ailleurs

d'espérer qu'une immunothérapie passive à base d'anticorps neutralisants pourrait arrêter efficacement certaines formes de transmission de l'infection (mère-enfant, transmissions accidentelles au laboratoire ou lors de soins).

7 – Thérapie génique

Les méthodes modernes de biologie moléculaire permettent de modifier le matériel génétique des cellules cibles du VIH, afin de les rendre résistantes à la propagation du virus. On parle alors d'« immunisation intracellulaire ». Bien que ces techniques ne soient pas applicables dans un avenir très proche sur l'homme, des résultats prometteurs ont été obtenus *in vitro*. D. Klatzman (hôpital de la Pitié, Paris) a introduit dans des lymphocytes CD4+ un gène codant pour la thymidine kinase, une protéine toxique pour la cellule dans certaines conditions. En l'absence de virus, cette protéine n'est exprimée qu'à faibles doses, non toxiques. Lorsque du virus pénètre dans la cellule, une grande quantité de protéine est alors synthétisée, entraînant la mort de la cellule et empêchant ainsi la propagation du virus. Les cellules sont « minées », elles « explosent » quand le virus se présente, ce qui permet son élimination. Rappelons que ces résultats n'ont été obtenus que dans des cellules cultivées *in vitro*.

Traitement de la pneumocystose : autorisation du 566C80 aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a autorisé, le 12 novembre dernier, la distribution du 566C80 (hydroxynaphtoquinone) pour le traitement de la pneumocystose. Produit par Burroughs Wellcome, le 566C80 est un antiparasitaire à large spectre d'action. Sa distribution a été autorisée dans le cadre d'un Treatment IND (*Investigational New Drug*, correspondant en France à l'article R-5126 de la loi Huriet, dit aussi protocole « compassionnel ») pour les patients présentant une pneumocystose peu sévère à modérée et intolérant ou en échec de traitement avec le SMZ-TMP (Bactrim®), le traitement de référence jusqu'à présent. Expérimenté depuis 1989 chez l'homme, le 566C80 a montré une efficacité équivalente à celle du SMZ-TMP pour une toxicité réduite. Moins de 10 % des patients inclus dans un large

essai de phase II/III comparant le 566C80 au SMZ-TMP, initié en août dernier aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, ont dû arrêter le 566C80 en raison d'effets secondaires, contre 25 % de ceux prenant du SMZ-TMP.

Le 566C80 présente en outre l'intérêt d'avoir une activité sur le toxoplasme (1). En France, deux essais sont ainsi en cours à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) pour évaluer la tolérance et l'efficacité de ce produit dans le traitement et la prophylaxie secondaire de la toxoplasmosse cérébrale.

Il n'est pas impossible d'envisager à l'avenir de traiter et de prévenir conjointement la pneumocystose et la toxoplasmosse avec cette molécule.

(1) Voir le *Journal du sida* n° 31-32, septembre 1991, p. 39.

L'azithromycine testée contre l'infection à MAI

L'infection à *mycobacterium avium intracellulare* (MAI) est la plus fréquente des infections à mycobactérie atypique rapportées au cours du sida. Il s'agit d'une complication grave survenant généralement tardivement dans la maladie. Jusqu'à présent, aucun traitement n'a fait la preuve d'une réelle efficacité contre cette infection. Plusieurs protocoles sont en cours d'évaluation. Une équipe américaine a récemment rapporté les résultats d'un essai non contrôlé de phase I sur l'azithromycine (1).

Cet antibiotique macrolide a été administré à 24 malades du sida présentant une infection à MAI, à la dose de 500 mg/jour par voie orale, pendant dix, vingt ou trente jours. Une réduction de la quantité de mycobactéries retrouvées dans le sang a été observée chez tous les patients au terme de leur traitement. Une amélioration clinique a également été constatée chez 75 % d'entre eux. Il semble exister un effet de relation entre la durée du traitement et la réponse clinique. Celle-ci semble d'autant

meilleure que le traitement est plus long. Les principaux effets secondaires ont été des diarrhées, qui n'ont cependant pas nécessité l'arrêt du traitement. Le fait que l'azithromycine puisse être administrée par voie orale et en monothérapie présente un intérêt évident.

Toutefois, les infections à mycobactérie devant être traitées sur de longues périodes, il n'est pas impossible que des phénomènes de résistance au médicament surviennent au-delà des trente jours de traitement expérimentés durant cet essai. Pour les auteurs, il convient de poursuivre l'évaluation de l'azithromycine, notamment pour en déterminer la dose optimale, et de tester à plus long terme ce produit en combinaison avec d'autres dans le but de cumuler leurs effets bénéfiques et de limiter les phénomènes de résistance.

(1) L. S. Young et al., « Azithromycin for treatment of mycobacterium avium-intracellulare complex infection in patients with aids », *The Lancet*, 338, 1107-1109.

Toxoplasmosse cérébrale : recommandations sur l'usage de la clindamycine

Le traitement de la toxoplasmosse cérébrale chez les patients infectés par le VIH repose généralement sur l'association pyriméthamine-sulfadiazine. Celle-ci peut néanmoins s'accompagner de graves effets secondaires dus à l'un ou à l'autre de ces médicaments. Afin de les éviter, la clindamycine est utilisée pour remplacer la sulfadiazine, que ce soit dès le départ ou lors de l'arrêt de cette dernière en raison d'effets secondaires. En juin dernier, un panel d'experts de neuf pays différents s'est réuni à Rome pour jeter les bases d'une utilisation rationnelle de ce produit (1). Il s'agissait d'établir un consensus sur son rôle dans les traitements d'attaque, de prévention et d'entretien. Les recommandations adoptées sont les suivantes :

- Traitement préventif : La clindamycine ne constitue pas la seule solution pour une prophylaxie primaire, d'autant qu'elle n'est pas bien tolérée par les patients. Dans l'attente de données complémentaires, son usage n'est pas recommandé.

- Traitement d'attaque : La clindamycine doit être administrée selon les modalités suivantes : par voie orale, 600 mg toutes les six heures, et à la même dose par voie intraveineuse en association avec la pyriméthamine. Un traitement d'au moins trois semaines est recommandé. L'acide folinique doit être utilisé durant le traitement. Des disparités considérables peuvent être observées entre les résultats cliniques et ceux du scanner durant les deux premières semaines de traitement (on constate une amélioration clinique mais une dégradation des lésions au scanner). La durée du traitement d'attaque dépendra alors de l'évaluation clinique et des scanners. La plupart des patients ne seront pas hospitalisés durant le traitement et leur compliance est essentielle.

- Traitement d'entretien : Le taux de rechute après un traitement d'attaque est très élevé (80%). Il convient d'instaurer un traitement d'entretien permanent. En cas de recours à la clindamycine, celle-ci doit être administrée à une dose d'au moins 1 200 mg/jour en plusieurs prises et en association avec la pyriméthamine.

(1) Jack S. Remington et al., « Clindamycine for toxoplasma encephalitis in aids », *The Lancet*, 1991, 338, 1142-1143.

En quête d'aérosols ...

Les séances d'aérosols de pentamidine peuvent désormais être effectuées à domicile. Pourtant, une enquête téléphonique menée auprès de quarante pharmacies d'officines montre que celles-ci, par manque d'information, sont rarement en mesure d'en faciliter l'accès au patient.

DANS LE cadre de la prévention de la pneumocystose chez les patients infectés par le VIH, il existe différentes modalités thérapeutiques, dont l'administration d'aérosols de pentamidine. Dès leur expérimentation, les aérosols ont été disponibles dans les hôpitaux spécialisés, qui assurent l'essentiel de ces traitements prophylactiques. Sur le plan réglementaire, ces aérosols peuvent également être prescrits par les médecins de ville et les séances réalisées au domicile des patients. Les pharmaciens ont un rôle de conseil primordial à jouer, en liaison avec les fournisseurs de matériel. Il était donc intéressant de voir si les informations concernant la réalisation d'aérosols à domicile avaient été reçues par les pharmacies ; dans l'affirmative, comment ils les utilisaient ; enfin, quels prix ils pratiquaient. C'est dans cet esprit que nous avons mené une enquête téléphonique auprès de 80 pharmacies.

A chacune des pharmacies, la demande était formulée de la façon suivante : « Je dois effectuer des aérosols de pentamidine et, devant m'absenter de France pour trois mois, mon médecin m'a fait une ordonnance. J'aimerais savoir, d'une part, si vous avez les produits qu'il m'a prescrits et, d'autre part, leur prix. »

L'ordonnance était ainsi rédigée :

Faire, une fois par mois, une séance d'aérosol de Pentacarinat®.

— Pour chaque séance :

- 1 nébuliseur Respigard II.
- Pentacarinat® 300 mg, 1 flacon.
- Eau pour préparation injectable 10 cm³, 1 ampoule.
- 1 seringue 10 cm³.
- Location d'un compresseur.

Nous ne nous renseignions que sur le médicament, le Respigard II et le compresseur, en nous faisant préciser s'il fallait une caution et si l'on pouvait nous livrer le compresseur.

A plusieurs reprises, nous avons été amenés à rappeler le pharmacien, qui devait téléphoner à son fournisseur ou qui était trop occupé pour nous répondre dans l'immédiat.

La première chose que l'on peut souligner est la méconnaissance de la possibilité de faire un tel traitement à domicile, mais surtout de l'existence même de ce traitement.

Deux cas extrêmes ont été rencontrés. A Orléans, on nous dirige vers le service orthopédique, nous assurant qu'il s'agit du service auquel nous devons nous adresser. A Amiens, on nous déclare : « Le Néfusal (nous corrigeons en disant

Respigard II), c'est très courant, j'en ai trois en réserve au prix de 39,35 F. Le Pentacarinat® coûte 16,85 F. Je ne loue pas de compresseur et je ne vois pas pourquoi vous en avez besoin. »

A Reims, un pharmacien nous répond : « Le Pentacarinat® doit être le nom chimique du médicament. Il faudrait voir à quelle spécialité ça correspond, c'est très difficile. C'est peut-être un produit à usage hospitalier non diffusé en ville ; demandez des informations complémentaires à votre médecin. »

En banlieue parisienne, un autre nous dit : « C'est la première fois que j'entends parler de ça », tandis qu'un pharmacien de province, apparemment pris au dépourvu, nous déclare : « Ça doit être les noms chimiques (...). Si vous êtes sur Paris, adressez-vous à Paris. »

Mais à Paris l'accueil n'est souvent guère plus chaleureux et se double de la même méconnaissance. Ainsi, on nous répond : « C'est très sophistiqué ce que vous me demandez-là. Je n'ai pas tout ça. Ce n'est pas commercialisé dans les pharmacies d'officine. »

Ailleurs on nous explique : « Je ne comprends rien à ce que vous me dites, je n'ai jamais entendu parler de tout ça, je ne l'ai jamais eu. Adressez-vous à la pharmacie centrale des hôpitaux. » (Elle nous donne l'adresse sans le téléphone.)

Mais à la pharmacie centrale des hôpitaux, on nous rétorque : « Nous ne faisons pas d'accessoires. Nous n'avons donc pas de Respigard II. Nous ne vendons pas de Pentacarinat®, car c'est un produit commercialisable en pharmacie d'officine. »

Le nombre de pharmaciens effectivement au courant de l'existence de ces produits est très faible : au total, seulement 5 sur les 74 interrogés — 1 à

L'échantillonnage

L'enquête a été réalisée, les 24 et 25 mai 1991, auprès de 20 pharmacies parisiennes (une par arrondissement), 3 pharmacies à Lyon, 3 à Marseille, 3 à Strasbourg, 2 dans chacune des villes suivantes : Amiens, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Limoges, Montpellier, Nantes, Nice, Orléans, Reims, Rennes, Rouen, Toulon, Toulouse, Tours. Dans chacun des départements de la couronne, une pharmacie a été interrogée : Melun (77), Saint-Germain-en-Laye (78), Arpajon (91), Neuilly-sur-Seine (92), Saint-Denis (93), Créteil (94), Argenteuil (95). Au total, 74 pharmacies ont répondu. Nous avons également appelé 4 sociétés d'appareillages médicaux et la pharmacie centrale des hôpitaux à Paris. L'échantillonnage est totalement aléatoire. Il s'agit ici plus d'une perception de la situation que d'une rigoureuse évaluation.

Argenteuil, 1 à Grenoble, 1 à Montpellier, 1 à Nice, 1 à Rennes – connaissent (avant ou après information) ce nébuliseur. La plupart du temps, à propos du Respirgard II, on nous indique que « ce produit n'est pas répertorié parmi les produits disponibles ». En revanche, le prix du Pentacarinat® nous est donné presque

partout (196,50 F). Il est clair que l'information officielle n'a pas été correctement perçue, ou tout simplement n'a pas été reçue.

Plus inquiétant encore : dans l'ignorance de la pratique d'aérosols de pentamidine, rares sont ceux qui prennent des précautions, et certains pharmaciens n'hésitent

pas à proposer un matériel inadéquat. Ils nous proposent des compresseurs Sonic, qui ne suffisent pas pour pratiquer les aérosols de pentamidine.

Certains nous conseillent quand même de demander plus de précisions au médecin. Ainsi, nous explique-t-on à Paris : « Je suis sûre que ces aérosols ne conviennent pas pour le Pentacarinat® et c'est pour ça qu'on vous demande un Respirgard II, que je ne connais pas. Demandez plus de précisions à votre médecin. » Ailleurs, on nous déclare : « Je n'ai pas connaissance de ce que vous me demandez. J'ai des aérosols classiques, mais je ne sais pas si ça convient. Demandez plus de précisions à votre médecin. » Les variations des tarifs de location des compresseurs laissent également songeurs : de 61 F à 200 F par semaine, la moyenne se situant environ à 100 F, ce qui est beaucoup comparé au TIPS (tarif interministériel des prestations sanitaires), qui est de 30 F. A la location, il faut souvent ajouter des frais de livraison, généralement de 70 F. Chez les distributeurs d'appareillages médicaux, le matériel est mieux connu. ***

Matériel et tarif

Le matériel nécessaire pour l'aérosolthérapie peut être théoriquement obtenu auprès de toutes les pharmacies de ville, qui sont en effet habilitées à se le procurer et doivent le fournir sur ordonnance. Le seul matériel de nébulisation recommandé par l'AMM (autorisation de mise sur le marché) est le Respirgard II ou son équivalent technique.

Le compresseur portable doit également être adapté à cette utilisation. Seuls trois compresseurs sont recommandés par les cliniciens (cf le *Journal du sida*, n° 26, mars 1991, p. 20) : ARP 1+ (Pierre Médical, Verrières-le-Buisson, France), CS 20 (Europ Médical, Bourg-en-Bresse, France) ou Pulmo-Aide (DeVilbiss, Arcueil, France). Grâce à la pression des associations, le prix de vente recommandé pour le nébulisateur est de 84,80 F, soit le prix de remboursement par la Sécurité sociale (TIPS).

Le compresseur est un matériel relativement coûteux à l'achat, qui peut être loué par l'intermédiaire du pharmacien. La location du compresseur est théoriquement remboursée sur la base d'un traitement de longue durée, c'est-à-dire dans la limite de 30 F par semaine (18 F au-delà de la 65^e semaine). Par mois, la location d'un compresseur représente environ 130 F et doit être en théorie intégralement remboursée par l'assurance-maladie. Le médicament nécessaire est le Pentacarinat®, logiquement disponible dans toutes les pharmacies, au prix public de 196,50 F TTC.

LA RÉACTION D'UN PHARMACIEN

Nous avons demandé à Paul Gelbhart, président de la chambre syndicale des pharmaciens de Paris, qui regroupe localement environ 30 % des officines, de réagir à cette enquête.

Paul Gelbhart : Le contenu de votre enquête ne m'étonne pas. Pour les pharmaciens, il y a un problème d'information, puisque celle-ci est faite par l'industrie pharmaceutique – et non par le ministère, ce n'est pas son rôle – et uniquement aux médecins prescripteurs de leurs produits.

Le Journal du sida : Vraiment, les labos ne « visitent » pas les officines ?

Très peu. Quand ils viennent chez nous, c'est pour chercher des informations sur les prescripteurs et nous donner leur plaquette de présentation de produits. Commercialement, nous ne les intéressons pas et ils réservent leurs « visites médicales » aux médecins.

Notre enquête prouve que les prix pratiqués dépassent régulièrement le TIPS...

C'est normal, c'est la conséquence de la liberté des prix : chaque pharmacien peut appliquer le coefficient de marge qu'il souhaite (1).

Cette marge est de combien ?

La fourchette va de 1,6 à 2,2.

D'après vous, quel pourrait être le moyen d'assurer une bonne formation-information des pharmaciens ?

Pour moi, l'idéal serait que les laboratoires et le ministère organisent ensemble des rencontres entre les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers qui ont recommandé le produit. Les labos donneraient l'information scientifique et les hospitaliers l'information pratique.

A votre avis, combien de pharmaciens d'officine se déplaceraient pour participer à ces réunions ?

Peut-être 10 % ou 20 %... Mais l'autre problème, c'est aussi de savoir si le ministère a aujourd'hui la volonté d'organiser une telle information : autrement dit, est-ce qu'il souhaite vraiment faire sortir ce produit de l'hôpital pour le rendre disponible en ville ?... Il y a encore une autre possibilité : considérer que, pour des produits « pointus » comme celui sur lequel a porté votre enquête, le rôle du pharmacien d'officine se réduise à passer la commande à la pharmacie centrale des hôpitaux et à transmettre le paquet

scellé à son client ; il rendrait service au malade, mais, évidemment, il ne pourrait plus lui donner les conseils d'utilisation.

Concernant l'infection par le VIH et le sida, y a-t-il d'autres prescriptions qui posent des problèmes aux pharmaciens ?

Non, parce que, en général, le pharmacien qui a un client séropositif ou malade du sida le connaît et sait quoi faire. Le problème surgit quand ce client change d'officine, surtout si, par exemple, il va chercher ses médicaments dans une officine de Corrèze...

(1) Officiellement, la société Europ Médical s'est engagée auprès du ministère de la Santé à commercialiser le nébuliseur à un prix permettant au pharmacien d'officine de le vendre à un prix public égal au tarif de responsabilité du TIPS, soit 84,80 F TTC. Officiellement encore, « une pharmacie vendant ce nébuliseur à un prix supérieur pratique une marge injustifiée : elle peut être signalée à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales ou à celle de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, qui pourront indiquer des pharmaciens pratiquant un prix public conforme aux engagements du constructeur ».

Concrètement, ces dispositions ne pèsent pas très lourd face au sacro-saint principe de la liberté des prix.

••• Dans un premier cas, on propose de nous vendre un nébuliseur Respirgard II au prix de 120 F et de nous louer un compresseur Pulmo-Aide pour 110 F par semaine avec une caution de 300 F. Dans le second cas, la personne pense que n'importe quel aérosol conviendrait : « *Le Respirgard II, ça ne me dit rien* » ; nous mentionnons le modèle ARP 1+ et elle nous répond que ce modèle a été remplacé par un modèle ultrasonique humidificateur chauffant beaucoup plus performant, au prix de 180 F par semaine (remboursé à 100 % sur la base de 140 F), frais de dossier : 35 F, caution : 3 000 F, livraison : 116 F à l'aller et au retour (soit 232 F), remboursés, masque : 47 F, utilisable plusieurs fois (« à usage restreint »). Cette personne me propose également un aérosol ultrasonique aux mêmes tarifs et un nébuliseur ultrasonique sans ventilation, au prix de 150 F par semaine (remboursé à 100 % sur la base de 130 F). Dans le troisième cas, nous nous heurtons à l'ignorance de notre interlocuteur : « *Je ne connais pas tout ça, je n'en ai pas. Je suis incapable de vous donner une adresse où vous pourriez trouver ça* ».

L'information des pharmaciens d'officine sur ce sujet précis et technique de la thérapeutique fait pour le moins défaut. Le patient se retrouve donc, en 1991, dans l'obligation d'être à la pointe des connaissances s'il veut obtenir un matériel adéquat, à son juste prix et bien remboursé par la Sécurité sociale ! Exigence bien entendu non justifiée : c'est aux professionnels de la santé, prescripteurs, pharmaciens, ministère de la Santé, de s'assurer de la diffusion d'une information juste et actualisée.

Séverine Mathieu

Aérosols à domicile

Un service d'aérosolthérapie à domicile a été mis en place par Arcat-Sida et le Cardif (Comité d'assistance respiratoire d'Ile-de-France) au mois de février 1991 pour les patients de la région. Effectué à domicile par une infirmière ou un kinésithérapeute, il est destiné à la prophylaxie de la pneumocystose à *Pneumocystis carinii*. Le Cardif met à disposition des patients le personnel formé et encadré ainsi que le matériel (compresseur ARP1+ Pierre Médical; circuits jetables à usage unique Respirgard II).
Cardif, 47-49, rue Mirabeau, 94200 Ivry-sur-Seine. Tél : (1) 49 60 71 00.

Premiers essais vaccinaux en France

L'ANRS à la recherche de volontaires

Un groupe de travail de l'ANRS définit actuellement un protocole de recrutement et de suivi des volontaires nécessaires pour l'expérimentation de différentes préparations vaccinales.

C'EST sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) que se dérouleront les premiers essais vaccinaux officiels mis en œuvre en France chez l'homme. Ces essais, qui ont pour but de vérifier l'innocuité de différentes préparations vaccinales et d'évaluer leurs capacités à susciter une réponse immunitaire, doivent normalement débiter durant le premier semestre 1992.

D'ici là, l'ANRS va se charger du recrutement des 30 à 60 personnes volontaires nécessaires. Un groupe de travail pluridisciplinaire, comprenant, outre les promoteurs et les investigateurs des essais, des épidémiologistes et des psychologues, a été constitué par l'Agence afin de définir un protocole de sélection et de suivi des candidats.

Une condition préalable est nécessaire pour tout acte de candidature : être séronégatif pour le VIH. De plus, les volontaires doivent absolument éviter de s'exposer à tout risque de contamination par le virus. Les injections vaccinales de ces premières expériences n'auront en effet aucun pouvoir de protection contre le VIH. L'ANRS souhaite que les personnes intéressées adressent leur candidature par écrit (1). Un dossier décrivant en détail les modalités, les objectifs et les contraintes des essais leur sera alors envoyé. Ensuite, des questionnaires et des entretiens médicaux et psychologiques affineront la sélection des candidats.

Jusqu'à présent, les propositions spontanées n'ont pas afflué à l'ANRS. L'Agence s'est adressée il y a quelques semaines à différentes collectivités

(entreprises, corps constitués) dans l'idée de solliciter leurs membres. Les réponses obtenues auprès des responsables de ces collectivités ont été pour le moins réservées. Le 26 novembre dernier, le Pr Jean-Paul Lévy, directeur de l'ANRS, s'est adressé aux journalistes pour qu'un appel soit lancé à la population générale par le biais des médias. Il est néanmoins probable que c'est parmi l'entourage des personnes touchées par l'épidémie que se manifesteront la plupart des candidatures. En effet, l'acte de se porter volontaire pour de tels essais, en comprenant leurs enjeux, leurs limites et leurs contraintes, suppose *a priori* une certaine sensibilisation, voire un engagement, par rapport à la lutte contre l'épidémie ; une approche que l'entourage des personnes atteintes est le plus à même d'avoir.

Pour autant, les aspects psychologiques d'un tel investissement personnel ne sont pas sans importance. L'un d'eux, et non des moindres, étant que les personnes qui recevront les préparations vaccinales réagiront positivement à un test de type Elisa (le plus fréquemment pratiqué). Il s'agira bien évidemment d'une fausse séropositivité, et un test dit de confirmation Western Blot suffira à démontrer l'absence de réelle infection par le VIH. Le groupe de l'ANRS travaille actuellement sur les répercussions sociales et psychologiques de cet état de fait et aux moyens de les prévenir. Ce sera également un des enjeux importants de ces essais puisque, avec le développement de ce type de recherche vaccinale, de plus en plus de personnes se retrouveront dans cette situation. L'impact social et psychologique des essais vaccinaux reste encore à appréhender.

F.F.

(1) ANRS : 66 bis, avenue Jean-Moulin, 75014 Paris.

ETHIQUE ET ESSAIS THERAPEUTIQUES

ROLAND LANDMAN	Questions de méthode
SAMUEL HELLMAN ET DEBORAH S. HELLMAN	Des souris ou des hommes
JEAN DORMONT ET DANIEL SCHWARTZ	L'avantage de la démarche scientifique
EMMANUEL HIRSCH	Une situation d'exception
ADRIEN GÉRARD SAIMOT ET DANIELE SILVESTRE-SAIMOT	Notules

« *Des souris ou des hommes* », paru en mai 1991 dans le *New England Journal of Medicine*, soulève les dilemmes éthiques que posent les essais cliniques randomisés dans la recherche d'une thérapeutique du sida et les transgressions du devoir du médecin envers son patient qu'ils peuvent entraîner. C'est cet article (p. 29-32) qui est commenté ici par différents intervenants, médecins, méthodologistes et philosophe.

Questions de méthode

L'INFECTION par le VIH a relancé les réflexions et les interrogations sur l'expérimentation humaine. Le débat est ouvert depuis plusieurs années pour d'autres situations pathologiques graves comme le cancer et les maladies cardiovasculaires, mais il est moins public et les patients concernés moins actifs. Pour les médecins traitant des personnes infectées par le VIH, les décisions thérapeutiques sont quotidiennes et la place des essais cliniques dans leur pratique, ainsi que les questions d'éthique qu'ils soulèvent, est prépondérante. Les responsabilités envers les patients et la société se sont modifiées, sans parler des bouleversements de leurs habitudes de travail. On est loin du temps de Pasteur et de ses premières vaccinations contre la rage, et un actuel Comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale (CCPPRB) aurait certainement aujourd'hui refusé de telles expérimentations chez l'homme. Si ces essais

PAR ROLAND LANDMAN (*)

L'intérêt des questions posées, la validité des données scientifiques et le bénéfice attendu pour les patients et la recherche déterminent seuls la pertinence d'un essai.

*Médecin, hôpital Bichat-Claude-Bernard, conseiller médical Arcat-sida

ont été concluants pour les malades et l'humanité, combien d'erreurs, de pratiques douteuses, de violations flagrantes des droits des personnes ont été commises

et combien de fausses routes scientifiques ont été suivies sur de bien passifs patients-cobayes.

Les temps ont changé ; avec le sida, les droits et les revendications des patients sont manifestes. Les groupes de pression de personnes touchées se sont organisés. Après bien des luttes et parfois des excès, les tours d'ivoire de la recherche médicale, comme le National Institute of Health aux Etats-Unis, ont été investies par les représentants des patients, prenant part de fait au dialogue, jusqu'alors privé, des chercheurs et des industries pharmaceutiques.

En France, avec la mise en place d'un organisme de gestion, de contrôle et de conseil comme l'Agence nationale de recherches sur le sida, les essais thérapeutiques se sont développés. L'apport de l'ANRS est indéniable, mais tous les essais actuellement réalisés ne sont pas le fait de ce seul organisme. Les nouveaux médicaments appartiennent aux laboratoires pharmaceutiques, qui décident, indépendamment des désirs de

l'ANRS, de leur propre stratégie de développement. Celle-ci est souvent internationale et la plupart des molécules sont d'abord étudiées aux Etats-Unis, puis en Europe, ce qui explique en partie le retard de la France dans ce domaine. D'autres essais sont à l'initiative locale d'un laboratoire de recherche ou d'un

Utilisation du tirage au sort pour l'attribution ou non du traitement, recours au placebo dans une maladie chronique et fatale, prolongation pendant de longs mois ou plusieurs années des expérimentations, critères d'efficacité ?...

Il est grand temps de répondre à ces questions d'un point de vue scientifique, mais aussi médical et humain.

service hospitalier. La centralisation des commissions d'évaluation scientifique et du financement public de la recherche sur le sida au sein d'un seul organisme n'est pas sans créer des tensions dans les milieux relativement restreints des médecins impliqués dans la recherche clinique. Les rivalités existent, et elles ne sont pas toujours purement « scientifiques ».

Mais, quand bien même l'harmonie régnerait, les problèmes soulevés par la recherche clinique restent nombreux. L'utilisation du tirage au sort pour l'attribution ou non du traitement à valider est-elle indispensable ? Peut-on recourir à un placebo pendant de longs mois voire plusieurs années, dans une maladie chronique et fatale, pour démontrer, en comparaison, l'efficacité d'un nouveau traitement ? Peut-on raccourcir le processus de validation des nouvelles drogues ? Quels sont les critères d'efficacité en matière de traitement anti-VIH ? Il est grand temps de répondre clairement à ces questions et d'innover dans les méthodes de la recherche thérapeutique.

Nous savons bien que toutes les questions scientifiquement valables ne sauraient avoir de réponses. Des essais mis en place pour un suivi de deux ou trois ans avec initialement pour objectif de répondre à de bonnes questions seront peut-être sans intérêt au moment des résultats ou seront peut-être interrompus précocement, et ce pour de multiples raisons. Les réponses auront été fournies,

entre-temps, par d'autres essais ; un consensus thérapeutique aura été instauré sans attendre des résultats complets et sûrs à 95 % ; ou la méthodologie et les critères d'évaluation seront dépassés et les résultats ininterprétables. Les embûches sont nombreuses avant d'arriver à un résultat, il faut donc s'intéresser à des questions non seulement scientifiques, mais encore médicalement et humainement justifiées.

Car, bien avant les réflexions purement éthiques et parfois abstraites sur tel ou tel aspect de l'essai thérapeutique, le problème se pose souvent en amont de l'intérêt réel de l'essai pour les patients et la médecine. On peut toujours habiller un essai dans un cadre juridique satisfaisant, avec une rigueur méthodologique parfaite, et inciter les patients à y partici-

per. La force de persuasion du médecin, quelles que soient les explications du « formulaire de consentement », est considérable sur un patient en attente de nouveauté et surtout d'espoir. Le problème fondamental reste toujours la pertinence des questions posées, la validité des données scientifiques préliminaires étudiées *in vitro* ou chez l'animal, l'intérêt pour la recherche et pour les patients d'un tel investissement. Les comités de protection des personnes, chargés de donner un avis favorable ou non sur la réalisation de l'essai, sont-ils vraiment aptes, par leur composition, à répondre à ces questions ? Leur avis ne dépend-il pas, pour l'essentiel, de l'avis des experts rapporteurs chargés de l'analyse du dossier ?

Aux Etats-Unis, les associations de patients ont compris depuis longtemps que leur seule véritable protection était une participation active et informée à l'élaboration des essais avant leur réalisation, permettant une véritable collaboration, nécessaire à son succès final. En France, cette réflexion commence tout juste à

prendre corps. Mais les interrogations et les exigences ne sont pas du seul fait des patients. Face au sida, les médecins s'interrogent sur leur responsabilité envers la science et leurs patients, sur la meilleure façon de concilier le désir collectif de progresser dans la thérapeutique et leur devoir de fournir la réponse la plus adaptée à proposer aux patients, au cas par cas.

Seuls 20 % des patients suivis à l'hôpital sont inclus dans des essais thérapeutiques. Le traitement de la majorité des personnes séropositives sort du cadre méthodologique d'un essai clinique. Les réflexions et les décisions thérapeutiques sont du domaine de la responsabilité individuelle de chaque médecin et de sa relation personnelle avec le patient. Et, dans ce cadre, sa démarche, même si elle s'appuie sur les publications scientifiques, est bien différente de celle qui consiste à laisser au hasard d'un tirage au sort le choix de tel ou tel traitement. C'est la justification éthique d'un procédé méthodologiquement rigoureux qu'est la randomisation, ou tirage au sort, qui est l'objet du débat que nous initiions dans ce dossier. Cette question débouche sur bien d'autres, et le débat – nous l'espérons – ne fait que commencer.

La participation active des patients aux essais thérapeutiques n'est possible qu'avec l'assurance du bien-fondé de la recherche et du sentiment d'égalité des bénéficiaires quel que soit le traitement proposé.

Aux Etats-Unis, les associations

de patients ont compris que leur seule protection était

une participation active et informée à l'élaboration des essais.

De leur côté, les médecins s'interrogent sur leur responsabilité, entre le désir collectif de faire progresser la science et la réponse la plus adaptée

à proposer aux malades, cas par cas.

Seule une recherche clinique tout à la fois sérieuse, ouverte et novatrice pourra garantir cette adéquation au plus proche des intérêts de tous. ■

Des souris ou des hommes

PAR SAMUEL HELLMAN
ET DEBORAH S. HELLMAN(*)

DÉPUIS que la médecine se veut scientifique et n'accepte plus les opinions non fondées ou les observations isolées, l'essai clinique randomisé est devenu la procédure indispensable pour instituer de nouvelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques. Or le recours à cette procédure n'est pas sans soulever un dilemme éthique (1,2), car il oblige les praticiens à modifier leurs engagements moraux envers leurs patients et à transgresser la règle qui veut que le médecin soit d'abord et avant tout soucieux du bien-être de chaque patient pris individuellement. Les cliniciens qui utilisent les essais cliniques randomisés peuvent être qualifiés de médecins-chercheurs, terme qui exprime bien la dualité de leur mission.

Le médecin est soumis à un certain nombre de devoirs, dont celui de toujours agir dans l'intérêt de son patient. Comme l'écrit si justement Leon Kass : « Il doit constamment servir les vertus de loyauté et de fidélité à l'égard de ses malades (3). » Si elle a modifié les exigences éthiques de la relation au patient, l'obligation légale de déclarer les blessures d'origine suspecte ou certaines maladies infectieuses ne contredit en rien le devoir premier du médecin, qui est d'agir dans l'intérêt médical du patient. En l'occurrence, l'intérêt de la société prime l'intérêt non médical du patient.

Le rôle du chercheur est tout à fait différent. Il consiste à établir la validité d'hypothèses insérées dans un contexte théorique, l'information scientifique recueillie étant censée bénéficier à l'humanité dans son ensemble. Parlant du rôle du clinicien chercheur, Anthony Fauci, directeur du National Institute of Allergy and Infectious Diseases, définit ainsi la fonction de l'essai clinique randomisé : « Il n'est pas conçu dans un but thérapeutique, mais pour répondre

Le progrès de la recherche scientifique ne justifie en aucun cas le sacrifice d'un malade. Le recours aux essais cliniques randomisés modifie l'engagement moral du médecin, et des limites à leur utilisation ainsi que des alternatives doivent être trouvées.

* Médecins, université de Chicago et Harvard

à une question scientifique, de sorte que le médicament testé puisse être accessible à tous, dès lors que sa sécurité d'emploi et son efficacité ont été établies (4). » Les impératifs d'une telle étude peuvent entrer en conflit de diverses manières avec le devoir du médecin de soigner ses patients. En premier lieu, ils introduisent une fausse dichotomie dans les opinions du médecin. En effet, les règles qui président à un essai clinique randomisé font que le médecin sait, ou ne sait pas, si le traitement proposé constitue un progrès ; aucun moyen terme n'est permis. Ce que le médecin pense, estime, croit ou subodore est rangé dans la catégorie du

« non-savoir », parce que ce qu'on appelle « savoir » est fondé sur un critère arbitraire mais reconnu par tous : le test statistique. Ainsi, peu de crédit est accordé aux informations préalablement recueillies par d'autres voies ou accumulées durant l'essai mais ne possédant pas le degré requis de certitude statistique que telle ou telle différence observée n'est pas due au hasard. En second lieu, l'essai clinique randomisé interdit au médecin de modifier le traitement en cours, quand bien même il le jugerait souhaitable au vu des résultats qui vont s'accumuler. Pire, il barre l'accès aux données de l'étude, tant que certaines étapes du protocole n'ont pas été franchies.

Aussi longtemps que dure le recueil des données, le médecin ne peut ni tirer parti de ses propres observations ni profiter de l'expérience collective acquise par les autres participants. L'essai clinique randomisé demande au praticien de se comporter à la fois comme médecin et comme chercheur, ce qui le place dans une position difficile, et parfois intenable, sur le plan éthique. Les exigences contradictoires auxquelles il doit répondre rappellent l'opposition classique entre la théorie morale fondée sur la notion de droit et celle fondée sur la notion de l'utile.

La première, énoncée par Emmanuel Kant – et développée plus récemment par des philosophes néo-kantiens tels que John Rawls (5) –, affirme que l'être humain, parce qu'il est doué de raison, a droit à la dignité. A ce titre, il ne doit pas être traité comme un moyen, mais toujours comme une fin en soi.

L'utilitarisme, en revanche, définit ce qui est juste en termes de plus grand bien pour le plus grand nombre – autrement dit, en termes d'utilité sociale. Selon cette théorie, formulée par Jeremy Bentham et John Stuart Mill, le bonheur ainsi défini se mesure en additionnant les plaisirs (entendus au sens large et comprenant la

santé et le bien-être) et les peines. L'acte moralement correct est celui qui, globalement, produit le plus de plaisirs et le moins de souffrances. On a depuis longtemps reproché à cette théorie de n'accorder aucune signification morale à la répartition des plaisirs et des peines. C'est là un défaut majeur qui devrait dissuader le méde-

Le débat sur les essais cliniques randomisés rappelle l'opposition classique entre la théorie morale fondée sur la notion de droit et celle fondée sur la notion d'utile. D'un côté, le sujet ne doit pas être traité comme moyen, mais toujours comme une fin en soi. De l'autre, l'utilitarisme définit ce qui est juste en terme de plus grand bien pour le plus grand nombre, autrement dit en terme d'utilitarisme social.

cin d'adhérer à la doctrine utilitariste, ou du moins d'en suivre les préceptes. En effet, celui-ci ne peut rester indifférent au fait que ce sont ses patients ou d'autres qui souffrent pour le bien général de la société. Même si l'humanité dans son ensemble peut tirer profit de la souffrance de quelques-uns et même s'il estime qu'un tel profit vaut la souffrance de tel patient (autrement dit, que l'utilitarisme a raison dans ce cas particulier), sa responsabilité de médecin l'oblige à considérer l'intérêt du malade comme premier et contraignant. En dernier ressort, la relation médecin-patient exige que le médecin voit dans son patient un sujet de droits et non un instrument au service du bien général.

Comme l'observe A. Fauci (4), l'essai clinique randomisé demande au médecin de sacrifier l'intérêt de ses patients au nom d'une investigation scientifique et du bénéfice que la société en retirera. Cette pratique est contestable sur le plan éthique. Considérons d'abord les conditions initiales d'un tel essai, en particulier, lorsqu'il s'agit d'une maladie pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace (par exemple, un cancer en phase terminale ou le sida). Une nouvelle substance, qui promet d'être plus efficace, fait l'objet de l'étude. Le groupe témoin recevra ou bien un traitement insatisfaisant ou bien un pla-

cebo. Même si la valeur thérapeutique de cette nouvelle substance n'est pas établie, le médecin qui pense qu'elle est prometteuse agit-il au mieux de l'intérêt de son patient lorsqu'il laisse le hasard décider de son inclusion dans le groupe témoin ? Est-ce en accord avec les obligations précises découlant de la relation médecin-patient que de persister dans cette attitude ?

Après de nombreuses consultations avec des malades atteints du sida et leurs avocats, T.C. Merigan (6) a récemment proposé d'apporter certaines modifications aux protocoles d'études cognitives, afin de remédier au problème que pose l'administration d'un traitement inefficace au groupe témoin. Comme le déclare Rebecca Pringle Smith, du Community Research

Initiative de New York : « *Même quand on dispose d'une source quasi inépuisable de martyrs consentants, les essais doivent avoir une certaine validité éthique (4).* »

Si le médecin n'a pas d'opinion sur le nouveau traitement, la randomisation est moralement acceptable, mais un tel manque d'enthousiasme augure mal du devenir du patient ou de l'étude clinique. Il se peut au contraire que le nouveau traitement soit prometteur, mais présente un risque de complications indésirables. Si le médecin estime que les avantages et les inconvénients éventuels s'équilibrent, la randomisation est moralement acceptable. Si le médecin n'a pas de préférence pour ce traitement ou un autre – s'il suspend son jugement (7,8) –, la randomisation est également acceptable. En revanche, s'il estime que le nouveau traitement peut être plus ou moins bénéfique, ou plus ou moins toxique qu'un autre, le recours à la randomisation contredit la fidélité qu'il doit à son patient.

L'argument généralement avancé pour justifier la randomisation est qu'elle permet de tester la validité des opinions du médecin. En effet, en l'absence d'essai clinique randomisé, ces opinions auraient autant de chances d'être justes que fausses. Le médecin est moralement obligé de prescrire à son patient le meilleur traitement disponible, mais personne ne peut dire lequel est le meilleur.

La réponse à cet argument est double. Premièrement, et c'est le plus important, quand bien même cette façon de percevoir la fiabilité des opinions du médecin serait exacte, les contraintes éthiques de la relation médecin-patient l'obligent à fournir des soins individualisés. Bien qu'il doive insister sur le caractère hypothétique de ses opinions, il ne peut cacher celles-ci à son patient. Le patient attend de lui à la fois des informations sûres et un jugement. En effet, la relation qui les lie l'autorise, à juste titre, à connaître le jugement de son médecin et pas seulement celui du corps médical en général. Deuxièmement, il n'est pas nécessairement vrai que les opinions non encore confirmées du médecin ont autant de chances d'être justes que fausses. Le plus grand degré de certitude obtenu après un essai clinique randomisé est certes utile, mais cela ne signifie pas qu'un moindre degré de certitude n'ait aucune valeur. Les médecins peuvent acquérir un savoir par d'autres voies que l'essai clinique randomisé. Un tel savoir, acquis avec le temps et de façon moins formalisée que ne l'exige un essai clinique randomisé, peut être très bénéfique pour le patient.

Même quand l'essai ne pose pas de problème éthique au départ, il peut arriver que le médecin se forme ensuite une opinion qui rende problématique la poursuite de son propre engagement. C'est notamment le cas dans les essais qui ne peuvent être véritablement conduits en double-aveugle, parce que le traitement, comme dans le cancer et le sida, entraîne, de par sa nature, de redoutables effets secondaires. Les essais s'efforcent de restreindre l'accès du médecin aux données, afin d'empêcher cette levée de la « cécité ». Parce qu'elles limitent sa capacité à agir dans l'intérêt de son patient, ces restrictions devraient l'inciter à refuser de participer à l'essai. Même les partisans des essais cliniques randomisés, tels que T.C. Merigan, estiment que les résultats des analyses intermédiaires devraient être communiqués aux patients, de sorte qu'aucun ne reçoive un traitement d'efficacité apparemment moindre (6). Dès lors qu'il s'est formé une opinion sur le nouveau traitement, le médecin peut-il continuer la randomisation ? L'interrompre risquerait de compromettre l'étude et de rendre vaine la participation des patients précédents. Toutefois, la poursuivre alors qu'on s'est fait une opinion définitive sur le produit testé revient à enfreindre les impératifs

moraux de la relation médecin-patient. Bien plus, il ne suffit pas d'interrompre la randomisation, il faut aussi soigner le patient antérieurement assigné à un groupe témoin avec la substance qui paraît désormais efficace. En agissant ainsi, le médecin fait preuve de fidélité à l'égard de ses obligations, mais l'étude s'en trouve invalidée.

Pour sortir de ce dilemme, certains affirment qu'en signant un formulaire de consentement libre et éclairé, le patient a en fait renoncé à ses droits contenus implicitement dans la relation médecin-patient. Pour notre part, nous soutenons que ces droits ne peuvent être ni abandonnés ni abrogés. Ils sont inaliénables. Chaque individu a le droit d'être soigné pour lui-même et de bénéficier du traitement jugé le meilleur par son médecin ; il ne saurait servir de moyen pour déterminer le meilleur traitement pour d'autres que lui. Fondé sur la notion de dignité humaine, ce droit ne peut être abandonné. Mais alors, dira-t-on, que devient l'altruisme ? Le patient n'aurait-il pas aussi le droit de se sacrifier pour le bien général ? Cette question doit être examinée sous les deux angles, celui du patient et celui du médecin. Même si un patient est prêt à abandonner ce droit, ce n'est pas au médecin de le lui demander. S'il le fait, il renonce à son rôle et agit en tant que scientifique. Le rôle du médecin consiste non pas à proposer à son patient de participer à une étude dont, à titre personnel, il ne recueillera peut-être aucun bénéfice, mais à lui offrir ce qu'il estime être la meilleure solution médicale pour lui. Parce qu'un patient peut juger important d'aider de futurs malades, certains pensent que le médecin ne devrait pas le priver de cette possibilité. Bien que cet argument se défende, il peut être source de tant d'abus que nous sommes extrêmement réticents à son égard. Quant au médecin, sa responsabilité est beaucoup plus claire : elle consiste à soigner le patient qu'il a en face de lui.

Bien plus, même si un patient avait la capacité de renoncer à ses droits, on peut se demander si les malades en phase terminale sont en mesure de donner un consentement réellement libre et éclairé. Ces malades sont en effet extrêmement dépendants de leur médecin et du système de soins. Le médecin conscient de cette dépendance ne devrait pas demander un consentement. Le seul fait de le demander brise, dans ces cas-là, la relation médecin-patient. Soucieux de

faire plaisir à son médecin, le patient peut se sentir gêné de refuser. Que cela soit vrai ou faux, il craint que son refus n'affecte sa relation avec le médecin. Sa décision sera forcément biaisée. En outre, les formulaires pré-établis de consentement sont difficilement compréhensibles, surtout pour des patients subissant le stress d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace. Ils sont généralement longs, truffés de termes juridiques compliqués et déroutants, et dénués de cette compassion qu'on attend de la profession médicale. Rappelons que ceux qui ont étudié la relation médecin-patient ont tous insisté sur sa dimension empathique : « *La relation entre un médecin et son patient participe d'une intimité particulière. Elle pré-suppose, de la part du médecin, non seulement une connaissance de ses congénères, mais aussi de l'empathie... Cet aspect de la pratique médicale en fait un art ; cependant, je me demande s'il ne serait pas plus juste d'y voir son essence* (9). »

Comment une telle conception peut-elle s'harmoniser avec la randomisation et le consentement éclairé ? Le serment de l'Association médicale mondiale affirme la primauté déontologique des droits du patient : « *L'intérêt du sujet doit toujours l'emporter sur celui de la science ou de la société* (10). »

D'autre part, une seule étude est rarement suffisante. Avant qu'un nouveau traitement soit définitivement adopté, il faut, la plupart du temps, réaliser d'autres essais confirmant les résultats du premier. Comment peut-on conduire de tels essais dans le respect de l'éthique, à moins d'être convaincu que le premier faisait fausse route ? Les problèmes éthiques évoqués plus haut ne font que s'exacerber quand un essai clinique randomisé indique que le traitement étudié est préférable aux autres. Même s'il pense que le premier essai faisait fausse route, le médecin a le devoir de communiquer à son patient les résultats complets de l'étude.

La réponse la plus communément

apportée aux objections d'ordre éthique est la suivante : la seule alternative serait de revenir à l'intuition du médecin et à ses observations isolées pour fonder l'opinion médicale ; or nous connaissons tous les dangers d'une telle pratique. Acceptons donc d'avoir recours aux essais cliniques contrôlés et randomisés malgré les problèmes éthiques qu'ils soulèvent et calmions nos scrupules car, d'une part, ils bénéficient à la société et, d'autre part, ils ne se font qu'avec le consentement éclairé du patient. Ce qui nous ramène au conflit entre les droits du patient et l'utilité sociale. A quoi certains rétorquent qu'il suffit de relativiser les deux termes du conflit pour le résoudre : si le droit du patient mis en cause n'est pas un droit fondamental et que le gain pour la société est très grand, l'étude serait justifiée ; en revanche, lorsqu'il s'agit d'un droit fondamental, le gain pour la société, aussi grand soit-il, ne justifierait pas un tel sacrifice.

Prenons, par exemple, les expérimentations humaines conduites par des médecins sous le régime nazi. Tout le monde s'accorde à penser qu'elles sont inacceptables, quelle que soit la valeur des infor-

Même si l'humanité dans son ensemble peut tirer profit de la souffrance de quelques-uns, et même si l'on estime qu'un tel profit vaut la souffrance de tel patient, la responsabilité du médecin l'oblige à considérer l'intérêt du malade comme premier et contraignant. Chaque individu a le droit d'être soigné pour lui-même et de bénéficier du meilleur traitement. Et ce droit est inaliénable et ne peut être ni abandonné ni abrogé.

mations scientifiques qu'elles procurent. Certains vont même jusqu'à affirmer que leurs résultats ne devraient pas être exploités en raison des méthodes manifestement inhumaines qui ont servi au recueil des données. Par son côté extrême, cet exemple peut sembler non pertinent, mais il a l'avantage de mettre en relief le caractère fallacieux d'une conception utilitariste de la relation médecin-patient. Se déterminer en fonction du gain pour la société n'est compatible ni avec le rôle du médecin ni avec les droits du patient. Il est faux de prétendre que seul l'essai

information valide ou que toute l'information acquise par cette méthode est valide. Ce type de protocole expérimental est conçu pour réduire les marges d'erreur et les biais, et donc l'incertitude des résultats. Toutefois, l'incertitude ne peut être complètement éliminée. La méthode scientifique est fondée sur des probabilités croissantes

Les médecins peuvent acquérir un savoir par d'autres voies que l'essai clinique randomisé. Du moins, les protocoles doivent être modifiés afin d'éviter qu'un traitement inefficace soit administré au groupe témoin et que l'on assiste à des prolongations inutiles, voire dangereuses, sous prétexte de rigueur méthodologique.

et procède par des approximations de plus en plus fines de la vérité (11). L'essai clinique randomisé tend vers ces objectifs, mais il n'est ni le seul ni parfait. D'autres méthodes peuvent également se révéler utiles (12).

Les essais cliniques randomisés placent souvent le médecin dans la position moralement intolérable d'avoir à choisir entre le bien du patient et celui de la société. Nous lançons un appel afin que ces situations disparaissent et que soient adoptées d'autres méthodes pour recueillir des données cliniques. S'agissant des essais thérapeutiques sur le sida, D.P. Byar *et al.*, par exemple, n'hésitent pas à affirmer que « certains protocoles expérimentaux sont peut-être inutilement rigides et inadaptés à cette maladie » (13). En réalité, les mêmes critiques peuvent être adressées aux essais cliniques de cancer en phase terminale et d'autres maladies graves. Byar *et al.* estiment qu'il y a même des circonstances dans lesquelles le recours à des essais cliniques sans contrôle est justifié : quand il n'existe pas de traitement efficace pouvant être administré au groupe témoin, quand le pronostic est uniformément défavorable et quand il y a un espoir raisonnable d'efficacité sans toxicité excessive. Ces conditions sont généralement réunies dans les essais cliniques de cancer en phase avancée.

L'essai clinique randomisé a pour fonction d'éviter les biais de l'observateur et de la sélection des patients. Il nous semble qu'il est possible de développer des méthodes

résolvant ces problèmes de façon moins lourde et moins injuste que les essais cliniques randomisés, lesquels exigent la participation d'un grand nombre de patients, dans l'espoir de compenser leur répartition hétérogène dans les différents groupes. En tenant compte des caractéristiques connues des patients, telles que l'âge et le sexe, et en les répartissant également entre

les groupes, on peut supposer que des facteurs inconnus, mais susceptibles d'avoir une incidence sur les résultats, seront, eux aussi, également répartis. A l'évidence, il est possible de concevoir d'autres méthodes capables de corriger à la fois les biais de l'observateur et ceux de la sélection des patients. Des études prospectives sans randomisation, mais avec une évaluation des patients par des tiers non impliqués, pourraient éliminer les biais de l'observateur.

Des méthodes de ce genre ont été proposées par R.M. Royall (12). Des études prospectives de cas appariés dans lesquelles les patients reçoivent un traitement conforme à l'opinion de leur médecin devraient permettre une équivalence entre les groupes et ainsi tempérer les biais de sélection, du moins pour ce qui est des covariants connus. S'agissant des covariants inconnus, la garantie pourrait reposer, comme dans les essais randomisés, sur la participation d'un grand nombre de patients et sur des études de confirmation. Cette méthode ne poserait pas de difficulté d'ordre éthique, puisque les patients recevraient le traitement recommandé par leur médecin. Les patients seraient enrôlés dans l'étude par des observateurs indépendants les appariant selon leurs caractéristiques connues. Une telle procédure n'affecterait pas les soins donnés aux patients et pourrait être reconduite de façon indépendante autant de fois que nécessaire.

Ce bref examen des méthodes pouvant se substituer aux essais cliniques randomisés mériterait d'être approfondi et complété. Notre propos était simplement de montrer qu'il pouvait exister des alternatives, non d'en donner une description et une évaluation détaillées. Même si les essais cliniques randomisés se révélaient plus fiables que toutes les autres méthodes, les problèmes éthiques que soulève leur emploi les rendent souvent incompatibles avec les obligations fondamentales du médecin. Souvenons-nous de l'avertisse-

ment lancé par M. Angell : « *Quand ces obligations sont contournées, même pour une cause aussi louable que le bien de futurs malades, le contrat implicite qui lie le médecin au patient est rompu* (14). » Or les risques de contournement dans les essais randomisés sont grands. Les organisations de défense des malades du sida ont beaucoup fait pour attirer l'attention de la communauté médicale et scientifique sur ce problème. Les techniques appropriées au laboratoire ne sont pas toujours applicables à l'homme. Nous devons concevoir et utiliser d'autres méthodes pour accroître le bagage cognitif de la médecine. ■

The New England Journal of Medicine, vol. 324, n° 22, 30 mai 1991.

Traduit de l'anglais par Jacqueline Carnaud.

RÉFÉRENCES

- Hellman S., « Randomized clinical trials and the doctor-patient relationship : an ethical dilemma », *Cancer Clin. Trials*, 1979 ; 2 : 189-93.
- Op. cit.*, « A doctor's dilemma : the doctor-patient relationship in clinical investigation », *Proceedings of the Fourth National Conference on Human Values and Cancer*, New York, March 15-17, 1984, New York : American Cancer Society, 1984 : 144-6.
- Kass L.R., *Toward a more natural science : biology and human affairs*, New York : Free Press, 1985 : 196.
- Palca J., « Aids drug trials enter new age », *Science*, 1989 ; 246 : 19-21.
- Rawls J., *A theory of justice*, Cambridge, Mass. : Belknap Press of Harvard University Press, 1971 : 183-92, 446-52.
- Merigan T.C., « You can teach an old dog new tricks - how Aids trials are pioneering new strategies », *N. Engl. J. Med.*, 1990 ; 323 : 1341-3.
- Freedman B., « Equipoise and the ethics of clinical research », *N. Engl. J. Med.*, 1987 ; 317 : 141-5.
- Singer P.A., Lantos J.D., Whittington P.F., Broelsch C.E., Siegler M., « Equipoise and the ethics of segmental liver transplantation », *Clin. Res.*, 1988 ; 36 : 539-45.
- Longcope W.T., « Methods and medicine », *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1932 ; 50 : 4-20.
- « Report on medical ethics », *World Med. Assoc. Bull.*, 1949 ; 1 : 109, 111.
- Popper K., « The problem of induction », dans Miller D. Ed, *Popper selections*, Princeton, N.J. : Princeton University Press, 1985 : 101-17.
- Royall R.M., « Ethics and statistics in randomized clinical trials », *Stat. Sci.*, 1991 ; 6 (1) : 52-62.
- Byar D.P., Schoenfeld D.A., Green S.B., *et al.*, « Design considerations for Aids trials », *N. Engl. J. Med.*, 1990 ; 323 : 1343-8.
- Angell M., « Patients' preferences in randomized clinical trials », *N. Engl. J. Med.*, 1984 ; 310 : 1385-7.

Ndlr : Différents articles répondant à celui de H. & H. sont parus dans le *New England Journal of Medicine*, 1991 ; 325 : 1513-1515.

L'avantage de la démarche scientifique

PAR JEAN DORMONT (*)
ET DANIEL SCHWARTZ (**)

LA QUESTION de fond est celle-ci, que d'ailleurs H. et H. (1) répètent inlassablement : il existe une contradiction entre le rôle du médecin-soignant, qui doit en priorité traiter son malade, et le rôle du médecin-chercheur, qui évalue un médicament. Et d'invoquer à l'appui la citation abrupte de A. Fauci, laissant croire que le médecin-chercheur a pour but unique l'évaluation, sans se préoccuper aucunement de l'intérêt du malade. Cette opposition entre les deux tâches est fautive.

Sans doute le médecin-chercheur va-t-il affecter des malades à un groupe comportant des risques plus élevés que lors d'un traitement déjà bien codifié : le nouveau médicament peut se révéler moins actif que le traitement de référence auquel on le compare ; la dose choisie peut être insuffisante ; des phénomènes toxiques, des allergies, non détectés par des essais préalables *in vitro* ou chez l'animal, peuvent se manifester chez l'homme ; des interactions médicamenteuses imprévues peuvent se produire. Mais ces risques ne sont pas le fait de l'essai, ils sont dus au traitement lui-même, et, à moins de ne jamais tâter d'un traitement nouveau, le médecin-soignant les fera encourir pareillement à ses malades ; qu'il le veuille ou non, il fait tous les jours de l'expérimentation sur l'homme. La seule différence entre les deux démarches est que le médecin-soignant prend lui-même ses responsabilités alors qu'elles sont dictées au médecin-chercheur par un protocole et que, ajoutons-le, cette injonction résulte d'un tirage au sort.

Cette démarche est certes brutale en apparence ; elle a cependant été recommandée par toutes les instances internationales qui ont examiné le problème et, en France, par le Comité national d'éthique. C'est qu'à la réflexion elle se révèle recommandable, non seulement au plan collectif (puisque seule valable du point de vue

La prétendue dichotomie entre médecin-soignant et médecin-chercheur ne reflète pas la réalité, et, s'il n'y a plus de recherche clinique, les malades en pâtiront les premiers. Les conduites à tenir dans le cadre des essais ont été définies par des comités et protègent l'intérêt des malades.

*** Professeur, chef de service, hôpital Antoine-Béclère, Clamart**
**** Professeur émérite, épidémiologiste, Inserm U 292, Le Kremlin-Bicêtre**

scientifique et de celui du progrès thérapeutique), mais également au plan individuel. Elle présente des avantages pour le malade entrant dans un essai : le nouveau traitement est peut-être le meilleur, et, de toute manière, le malade pourra être parmi les premiers à recevoir, dans l'essai ou en fin d'essai, un nouveau traitement intéressant. Il bénéficiera, en cours d'essai, d'une surveillance particulièrement attentive. Enfin, il devient, par sa participation,

un acteur dans une entreprise dont le but est de changer l'avenir ; cette motivation est importante chez certains individus et elle peut les aider à supporter des moments difficiles.

Par ailleurs, il est faux de penser que le malade entrant dans un essai est lésé. Le choix dicté par le protocole ne serait désavantageux par rapport à celui du médecin-soignant que si le protocole visait à comparer deux traitements dont l'un est pertinemment connu comme le meilleur (situation de « non-équivalence »), ou apparaît comme tel intuitivement aux yeux du médecin. Dans la première éventualité, l'essai ne doit, bien sûr, pas être entrepris.

Contrairement à l'assertion de H. et H., il n'y a pas entre soin et évaluation une contradiction. Tout l'art d'un essai bien conçu est d'associer les deux tâches, c'est-à-dire de soigner au mieux et de permettre en même temps d'utiliser les résultats de l'acte de soin. Si une tension, parfois douloureuse, est inévitable, le médecin doit et peut assumer le double rôle de soignant et de chercheur. S'il n'y a plus de recherche clinique, il n'y a plus de progrès, et les malades en pâtiront les premiers.

H. et H. considèrent en pratique que la situation d'équivalence, qui justifie l'essai randomisé (impossible de décider *a priori* si un traitement nouveau est meilleur que le traitement de référence), est rarement réalisée et qu'en fait le médecin sait intuitivement ce qui est meilleur pour son malade. Il est vrai que le rôle du médecin auprès de son malade est très personnalisé et que la profonde connaissance qu'il a de lui peut l'aider à prendre de bonnes décisions. Mais n'allons pas plus loin, surtout quand il s'agit d'évaluer un nouveau traitement.

Se fier à l'intuition, fût-elle celle d'un médecin très compétent et très consciencieux, aboutit aux erreurs dont fourmille le passé : la purgation, les saignées, etc. Et, pour le présent, comme le montre bien Passamani (2) à propos

d'un essai célèbre, le « Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (3) », l'intuition, même basée sur un arsenal de déductions logiques, ne permet pas de prévoir le résultat ; dans le cas examiné, la correction médicamenteuse des troubles du rythme survenant à distance d'un infarctus du myocarde accroît, contrairement à toute attente, la mortalité à long terme. L'intuition seule aurait entraîné beaucoup de morts inutiles. Dans l'essai CAST, le Comité indépendant de l'essai a détecté rapidement l'effet nocif des anti-arythmiques et a demandé l'arrêt de cet essai.

Allons plus loin. Même si on s'écarte de l'évaluation des molécules nouvelles, nous constatons que la décision médicale s'éloigne de plus en plus de l'intuition individuelle d'un médecin. Que rien ne remplace le « colloque singulier » est exact. Mais la médecine est devenue trop compliquée pour ne pas s'appuyer en permanence sur l'expérience collective et la mise à jour régulière non seulement des connaissances, mais des stratégies diagnostiques ou thérapeutiques. Sinon pourquoi verrait-on fleurir partout les « conférences de consensus » ? Elles traduisent justement l'effort collectif pour définir des « conduites à tenir » jugées provisoirement raisonnables, faute d'essai clinique convaincant ou parce qu'un essai clinique est impossible.

L'argument que la situation d'équivalence puisse disparaître au cours de l'essai est pertinent, car trois types d'événements peuvent y contribuer :

- Certains effets secondaires, qui aboutissent à supprimer l'insu pour une partie des sujets, donnent aux investigateurs l'impression qu'il y a des différences entre deux bras de l'essai.

- Les analyses intermédiaires, dans la mesure où elles indiquent une « tendance », même non significative, dans un sens ou dans l'autre, peuvent conduire à des situations embarrassantes.

- Les résultats d'autres essais publiés entre-temps, s'ils sont positifs, peuvent remettre en question l'essai actuel.

Ces difficultés, bien connues des spécialistes des essais, sont d'autant plus à craindre que l'essai dure plus longtemps. C'est pourquoi il faut préférer, quand on le peut, les essais de grande taille et de faible durée ; mais ce n'est

pas toujours possible, notamment dans le cas de l'infection par le VIH, car le temps est nécessaire pour faire apparaître des différences.

Les investigateurs sont trop impliqués dans l'essai pour résoudre ces problèmes délicats. Ils ne relèvent pas non plus des Comités d'éthique. La solution recommandée est le recours à des Comités indépendants (en anglais

Le médecin doit et peut assumer

le double rôle de soignant

et de chercheur. Qu'il le veuille ou non,

il fait tous les jours

de l'expérimentation sur l'homme.

La seule différence entre les deux

démarches est que, dans le premier cas,

le médecin prend lui-même

ses responsabilités alors qu'elles sont

dictées à l'autre par un protocole.

Il n'y a pas contradiction entre soin et

évaluation. Tout l'art d'un essai bien

conçu est d'associer les deux tâches.

DSMB : *Data and Safety Monitoring Board*). Ces comités, formés de personnalités étrangères à l'essai, mais ayant une autorité reconnue dans le domaine de la recherche clinique, de l'éthique et de la statistique, peuvent examiner périodiquement les résultats décodés. C'est à eux de proposer la poursuite, l'arrêt ou la modification de l'essai en fonction des résultats dont ils disposent et des données les plus récentes de la littérature scientifique.

Tout protocole comporte nécessairement des contraintes si l'on veut que les observations soient de bonne qualité scientifique. Mais on s'est aperçu, notamment grâce aux remarques des personnes VIH+ et des associations les représentant, que certaines contraintes pouvaient être allégées (4), comme la fréquence des consultations et des exa-

mens biologiques. Il est également apparu que des protocoles moins sélectifs quant aux patients étaient mieux acceptés et par les patients et par les médecins et qu'ils recrutaient plus rapidement ; or rien n'est plus important qu'un recrutement rapide pour la qualité d'un essai et le maintien de la situation d'équivalence.

Ajoutons que, contrairement à ce que laisserait croire le texte de H. et H., il existe, dans les protocoles de traitement de l'infection par le VIH, de fortes limites aux contraintes que l'on peut imposer aux patients et aux médecins :

- Tout traitement prophylactique des infections opportunistes admis pour les patients hors protocole doit pouvoir être prescrit dans le protocole.

- Au-dessous d'un certain seuil (500 CD4), tout médecin traitant doit pouvoir prescrire l'AZT en ouvert s'il juge en conscience que ce traitement est indiqué.

- Tout malade peut se retirer d'un essai sans donner d'explication et doit pouvoir continuer à être pris en charge par la même équipe s'il le souhaite (cette mention figure sur la fiche de consentement de tout essai quel qu'il soit).

La randomisation (tirage au sort) permet de répartir les patients en groupes comparables, et le double insu de maintenir la comparabilité entre les groupes pendant toute la durée de l'essai (5, 6, 7). Il n'existe, hélas, aucune autre méthodologie satisfaisante, et tout ce que proposent H. et H. est incorrect. En particulier, il est

faux de croire que le rôle des facteurs inconnus serait neutralisé par la taille des effectifs. S'il n'y a pas de tirage au sort, l'augmentation de la taille de l'effectif risque au contraire d'augmenter les biais. Les mêmes causes produisant les mêmes effets, il en sera ainsi dans les études de confirmation.

La fragilité des comparaisons historiques est mise en évidence depuis longtemps (6). Par ailleurs, la méthode où le médecin partisan de A donnerait A et le médecin partisan de B donnerait B est sûrement inadéquate, car le médecin en tant que tel est un « médicament » important et les résultats iraient presque sûrement dans le sens choisi respectivement par le médecin A et le médecin B.

Enfin, l'argument qui consiste à dire que « *les techniques appropriées au*

laboratoire ne sont pas toujours applicables à l'homme » ne convient pas, car ces techniques complexes ont été mises au point essentiellement pour la recherche clinique. C'est que l'homme est un être complexe, plus que la souris... H. et H. soulignent par ailleurs que le consentement du sujet n'est pas totalement libre. Ce problème n'est en rien spécifique des essais cliniques. Il se pose depuis longtemps pour les dons d'organes entre sujets apparentés, il réapparaît souvent dès qu'une avancée scientifique pose de sérieuses questions éthiques.

Il est vrai que le médecin a une influence considérable sur la décision de son patient. D'ailleurs, les sites cliniques qui recrutent beaucoup dans les essais thérapeutiques sont ceux qui sont animés par des médecins motivés pour la recherche clinique.

Mais est-ce une contrainte à laquelle le patient ne peut se soustraire ? Certainement pas s'il est correctement informé, comme l'exige maintenant la loi Huriet. De plus, comme nous l'avons rappelé ci-dessus, le patient sait que, même engagé dans un essai, il peut s'en retirer. La situation est donc nuancée, et il serait faux de prétendre que le patient ne garde pas une marge importante de liberté de décision. Encore faut-il que le document d'information du patient soit clair et compréhensible et que le formulaire de consentement ne soit pas, comme le disent H. et H., « truffé de termes juridiques compliqués et déroutants » : c'est peut-être le cas aux Etats-Unis, cela ne doit pas l'être en France, à condition de se donner la peine d'adapter les formulaires rédigés par les industriels sur un modèle standard.

Beaucoup croient, à tort, que le savoir est basé uniquement sur le test statistique. Le test statistique est en effet un élément de la décision, mais n'est pas le seul et pas nécessairement le plus important. Il est nécessaire d'exiger un p (probabilité qu'une différence trouvée ne soit due qu'au hasard) d'autant plus faible qu'il y a moins d'explication biologique de la différence, une littérature plus pauvre, etc. Les meilleurs statisticiens disent volontiers : mieux vaut une différence peu significative, mais explicable par un méca-

nisme cohérent, qu'une différence très significative, mais inexplicable. Ceux qui douteraient n'ont qu'à se reporter au *New England Journal of Medicine* du 21 juin 1990. Ils y trouveront l'article de Pedersen et coll. (8) et les commentaires de Kweder et al. (9). L'article en question relate les résultats d'un essai randomisé en double insu de l'Isoprinosine (un « immunomodula-

La randomisation (tirage au sort) et le double insu (ignorance du type de traitement pour le patient et le médecin) sont des contraintes certes brutales, mais il n'existe aucune autre méthodologie satisfaisante qui permette de constituer des groupes comparables pendant toute la durée de l'essai. Les risques courus existent aussi dans les traitements entrepris en dehors d'un essai ; et, si les termes de la loi sont respectés, le malade n'est pas désavantagé, au contraire.

teur ») contre placebo chez des patients VIH+ ; 831 patients ont été évalués et les auteurs constatent une différence très significative ($p < 0,001$) entre les 2 bras de l'étude, puisque 2 cas de sida sont apparus dans ce groupe traité et 17 dans le groupe placebo. Or cet essai n'a pas emporté la conviction pour des raisons qui sont bien analysées dans l'éditorial de Kweder et al., notamment les suivantes :

- un essai antérieur a été négatif ;
- l'essai a porté sur une courte période (six mois) et il n'y a pas eu de suivi ultérieur ;
- on n'observe de différence entre les groupes que pour le passage au sida, mais nullement pour l'apparition de symptômes autres, pour le taux des lymphocytes CD4 ou celui de l'antigénémie P24 ;
- il y a quelques imperfections méthodologiques.

En résumé, la constatation d'un p très bas ne dispense pas d'esprit critique.

L'essai thérapeutique prête certes le flanc à des critiques. Mais quelle démarche ne présente pas de points faibles ? Les spécialistes les connaissent mieux que quiconque et tâchent, lorsque c'est possible, d'y remédier. Mais l'essentiel est de comparer le bilan bénéfices-risques dans le cas d'un essai avec celui qui résulte de toute autre méthode ou de l'absence d'essai.

Sur le plan scientifique, les méthodes autres que l'essai randomisé ne sont pas valables.

Sur le plan éthique, à condition de respecter les recommandations des comités et les termes de la loi, le malade n'est pas désavantagé, au contraire, et, en outre, la collectivité en tire avantage.

Sur le plan des risques courus, ceux-ci existent aussi dans les traitements entrepris en dehors d'un essai ; mais, alors, les observations recueillies ne peuvent aboutir à des conclusions valables. ■

RÉFÉRENCES

- (1) L'article de S. Hellman et D. Hellman sera désigné ici par les initiales H. et H.
- (2) Passamani E., « Clinical trials. Are they ethical ? », *New Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1589-1592.
- (3) « The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction », *New Engl. J. Med.*, 1989, 321, 406-412.
- (4) Byar et al. (22 auteurs), « Design considerations for Aids trials », *New Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1343-1348.
- (5) Laplanche A., Com-Nougou C., Flamant R., *Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique*, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1987.
- (6) Schwartz D., « La statistique dans les sciences du vivant », dossier documentaire Inserm, 1991, destiné principalement aux enseignants et accompagné d'une vidéo-cassette.
- (7) Schwartz D., Flamant R. et Lellouch J., *L'essai thérapeutique chez l'homme*, Flammarion, Paris, 1981.
- (8) Pederson C. et al., « The efficacy of Inosine Pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection », *New Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1757-1763.
- (9) Kweder S.L., Schnur R.A., Cooper E.C., « Inosine Pranobex. Is a single positive trial enough », *New Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1807-1809.

Une situation d'exception

EN INTRODUCTION et afin d'éviter d'entreprendre une analyse détaillée qui n'est pas requise dans la circonstance, je souhaiterai mentionner quelques textes qui peuvent constituer la base et le cadre d'une réflexion. Ils permettent de préciser certains repères et d'envisager le sens des règles éthiques à respecter s'agissant d'expérimentations conduites sur la personne humaine. Sans préjuger, du reste, de l'éventuelle nécessité d'apprécier ces principes à la lumière de la situation actuelle.

• **Décret n° 79-506 du 28 juin 1979** portant code de déontologie (*Journal officiel de la République française*, n° 150, 30 juin 1979).

Titre premier – Devoirs généraux des médecins

Art. 2. Le médecin, au service de l'individu et de la santé publique, exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine.

Art. 18. Le médecin doit s'interdire, dans les investigations ou les interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au malade un risque injustifié.

• **Art. 19.** – L'emploi sur un malade d'une thérapeutique nouvelle ne peut être envisagé qu'après les études biologiques adéquates, sous une surveillance stricte, et seulement si cette thérapeutique peut présenter pour la personne un intérêt direct.

• **Problèmes d'éthique posés par les essais de nouveaux traitements chez l'homme** (Comité national consultatif d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 9 octobre 1984).

Principes (extrait) :

« Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur des traitements disponibles ; voire même s'il est efficace et s'il n'est pas nocif. L'évaluation d'un nouveau traitement est un devoir. Elle doit être faite selon une méthode rigoureuse. »

• **Principes d'éthique médicale européenne** (Conférence internationale des ordres et des organismes d'attributions similaires, janvier 1987).

PAR EMMANUEL HIRSCH (*)

**Le cadre éthique
de l'expérimentation
sur l'homme a été précisé
par un certain nombre de lois
et de décrets. Néanmoins,
la situation actuelle,
situation d'urgence, ébranle
certitudes et évidences
quant à la rigueur scientifique
et à la protection du malade,
et oblige à l'élaboration
de compromis précaires
et insatisfaisants.**

* **Philosophe, Paris**

• **Expérimentation sur l'homme :**

Art. 18. Le progrès en médecine est fondé sur la recherche, qui ne peut se passer d'une expérimentation portant sur l'homme.

Art. 19. Le protocole de toute expérience projetée sur l'homme doit être soumis au préalable à une commission d'éthique indépendante de l'expérimentateur pour avis et conseil.

Art. 20. Le consentement libre et éclairé du sujet de l'expérience sera recueilli après l'avoir informé de manière adéquate des objectifs, méthodes et bénéfices escomptés ainsi que des risques et désagréments potentiels, de son droit de ne pas participer à l'expérimentation et de s'en retirer à tout moment.

Art. 21. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche bio-

médicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son malade.

• **Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988** relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (*Journal officiel de la République française*, 22 décembre 1988).

Livre II bis – Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Art. L. 209-1. Les essais, études ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par le terme : « recherche biomédicale ».

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice thérapeutique direct pour la personne qui s'y prête sont des recherches à finalité thérapeutique directe. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur la personne malade ou non, sont sans finalité thérapeutique directe.

Médecins et patients se sont situés d'emblée dans une logique qui a induit des attitudes nouvelles. Maladie chronique au pronostic pour le moins péjoratif, le sida les a engagés dans une relation de partenariat, de proximité, impliquant vérité et responsabilité partagées. Le statut même de la personne malade se trouvait ainsi modifié, puisque celle-ci assumait consciemment auprès du soignant une véritable collaboration visant à parvenir le plus rapidement possible à l'acquisition de connaissances susceptibles d'envisager à terme des traitements curatifs.

Mais c'était également et simultanément admettre une situation d'exception, qui, pour des raisons de toute évidence vitales, nécessitait volontairement de considérer secondaires certains principes de l'éthique médicale. Du moins, pour être précis, d'envisager selon des données circonstancielles où se situait effectivement l'intérêt direct de la personne malade. En d'autres termes, l'éthique se trouvait à certains égards confrontée à l'estimation de ses limites, mais aussi de ses impératifs inconditionnels. Sont ainsi

apparues des notions spécifiques, comme, par exemple, le protocole compassionnel, mais davantage encore l'émergence d'une sensibilité de nature, me semble-t-il, à mieux comprendre et situer la relation concevable entre médecins et malades dans leur confrontation personnelle avec une pathologie chronique. Circonstances qui posent comme fondamentale la notion du bénéfice individuel potentiel.

S'agissant spécifiquement de l'éthique de la recherche, on peut considérer qu'elle s'est fixé des règles souvent induites par la pression exercée par les malades eux-mêmes. L'estimation d'un pronostic vital pour la personne atteinte de sida avéré a parfois contribué à l'atténuation de la rigueur scientifique pourtant inhérente aux investigations dûment menées. On ne peut pas également renoncer à y voir les conséquences de la compétition à laquelle se sont livrés laboratoires et industriels. Dans ce contexte d'immédiateté et de synchronicité entre découverte probable et tentative d'application pratique de ses possibles, les « candidats traitements » ne peuvent qu'être expérimentaux et nécessairement aléatoires. La personne malade accepte, dans la plupart des cas, d'intégrer cette caractéristique de la situation, qui rend à bien des égards illusoire l'appréciation objective du rapport risques/bénéfices, tant l'investigation

semblent dans bien des circonstances délicates à déterminer.

Il est ici une notion également très prégnante en matière de sida : l'expérience d'appartenance à une communauté constituée à travers la maladie. Elle sollicite des solidarités souvent surprenantes, qui contestent radicalement la distinction établie par les auteurs de l'article entre souris et hommes. La communauté scientifique elle-même a souvent exprimé sa considération et son étonnement à l'égard de l'obligation, du devoir qu'ont accepté d'assumer les personnes atteintes de sida, voire séropositives, en revendiquant le droit d'entrer dans des protocoles d'expérimentations estimés extrêmement aléatoires et très certainement encore peu susceptibles d'envisager une action directement thérapeutique.

On observe que se sont ainsi développées des procédures très spécifiques de recherche, souvent marquées par le souci d'envisager les choix dans la transparence d'une lucidité partagée. Les règles classiques régissant les expérimentations conduites sur la personne humaine ont de la sorte subi certaines évolutions. Elles permettent de reconsidérer les principes dits éthiques notamment relatifs aux essais cliniques randomisés, au double insu et plus encore à l'utilisation d'un placebo dans le cadre d'essais contrôlés visant à la comparaison d'une nouvelle molécule alors qu'il existe déjà une molécule ayant fait preuve d'une certaine efficacité.

Je veux dire explicitement que le devoir du médecin comme l'obligation de la personne malade prennent une autre dimension et relèvent de mentalités, de considérations, voire d'une éthique différenciées dès lors que nous envisageons une expérimentation à finalité thérapeutique directe menée sur une personne atteinte d'une affection chronique. Cette situation génère de toutes évidences de nouveaux devoirs susceptibles d'amplifier le sens dévolu aux règles d'éthique, qui se doivent d'évoluer ou du moins d'être appréciées selon les données actuelles d'une réalité à tous égards évolutive.

Ces quelques observations, de nature à situer les considérations émises sur l'éthique des essais cliniques randomisés

au-delà du cadre somme toute assez abstrait fixé par Samuel et Deborah S. Hellman, ne représentent pas, de ma part, une esquivance dilatoire. Plutôt le souci de ramener nos réflexions à des situations

L'investigation constituant souvent

ici la seule option thérapeutique

envisageable, la personne malade

accepte, dans la plupart des cas,

cette situation qui rend illusoire

l'appréciation objective

du rapport risques-bénéfices.

immédiates, évitant, autant que faire se peut, les abstractions théoriques dans un domaine extrêmement délicat et souvent très techniciste.

En fait, à la lecture de l'article comme à la suite d'observations en situation, il me paraît de plus en plus évident que les procédures biomédicales relèvent, dans bien des circonstances, d'un état d'exception. Je veux dire qu'elles confrontent les protagonistes à des dilemmes manifestes, dont la seule issue éthiquement valide procède souvent de l'élaboration de compromis précaires et insatisfaisants.

Il est évident que, dans l'absolu, les essais cliniques randomisés peuvent susciter – ne serait-ce que par le surcroît d'aléatoire qu'ils ajoutent aux incertitudes mêmes du pronostic d'une pathologie – des considérations critiques justifiées. Nous sommes situés aux limites de l'éthique, là précisément où, mise en cause, elle est susceptible de produire un sens ajouté.

Confrontés à des obligations pratiques et techniques, de quelle manière reconsidérer nos règles éthiques, si ce n'est en faisant l'effort d'assumer, là aussi, l'incertitude et parfois l'équivoque de situations toujours très spécifiques. En optant également volontairement pour une confrontation dans la transparence et à travers un dialogue ouvert, de nature à mieux comprendre les valeurs qu'il nous faut inconditionnellement préserver, mais aussi celles qu'il importe, dans certaines circonstances, de considérer avec un regard différent. C'est situer ainsi à sa juste part notre devoir absolu de respecter le sens de la vie. ■

Dans une situation d'exception, l'éthique se trouvait confrontée à l'estimation de ses limites et de ses impératifs. La rigueur scientifique elle-même a dû être modulée, dans un contexte où les candidats traitements ne pouvaient qu'être expérimentaux et aléatoires.

elle-même constitue souvent la seule option thérapeutique envisageable.

Réciproquement, promoteurs et investisseurs des expérimentations entreprises ont admis pour partie de renoncer aux stricts critères qui régissent les différents types d'essais avec les conséquences que l'on sait sur l'intérêt même de la recherche, voire sur le bénéfice effectif pour la personne malade. L'appréciation de pré-requis comme la valeur effectivement scientifique de l'essai sont ainsi parfois nécessairement négligées, alors que les situations d'équiva-

Notules

LA PUBLICATION du « *Sounding Board* » des Hellman (1) est le reflet du temps, de l'inquiétude des patients et de celle de leurs médecins traitants. Un mois auparavant (les soucis sont internationaux), un document d'information de l'ANRS (2) tenait pour acquis qu'il ne fallait pas confondre « traitement » et « essai thérapeutique », qu'un traitement est une expérience individuelle de portée restreinte et qu'un essai thérapeutique est une expérience individuelle et collective de portée générale... Le terme « restreint » est d'emploi inapproprié ici, « particulier » serait plus juste... Ce texte, discours purement méthodologique, ne faisait guère allusion aux préoccupations des Hellman, éthiciens situés dans un autre champ que les méthodologistes, et nous nous étions étonnés de ne pas voir s'établir un débat plus large et plus ouvert.

- La relation privée et privilégiée entre le médecin et son patient n'est pas d'ordre scientifique ; en revanche, elle est forcément éthique.

- La garantie de qualité « scientifique » (au sens méthodologique du terme) d'un essai thérapeutique n'implique pas automatiquement qu'il soit acceptable du point de vue de l'éthique. Le « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique » exerce une étrange fascination, qui, au fond, justifie ceux qui soutiennent ou ceux qui acceptent qu'on ne puisse « faire d'omelette sans casser des œufs »...

- Si le médecin est placé dans une situation telle qu'il ressent péniblement (qu'il souffre de) la dichotomie « médecin soignant/médecin-chercheur », c'est que les droits de son patient ne sont pas respectés ou qu'il n'est pas convaincu de l'intérêt scientifique de l'essai (« scientifique » n'ayant pas le même sens selon les utilisateurs et les différentes connotations). Il peut d'ailleurs arriver (plus souvent qu'il n'est dit) que le médecin n'inclue pas un patient dans tel essai pour

PAR ADRIEN GÉRARD SAIMOT (*)
ET DANIELE SILVESTRE SAIMOT (**)

Le débat international sur les essais cliniques, qu'a relancé la recherche d'une thérapeutique du sida, témoigne de l'inquiétude des patients et des médecins. S'affrontent sur le terrain gardiens du scientifique et gardiens de l'éthique, médecins et méthodologistes, droits du patient, devoirs du médecin et progrès de la science. Réactions, mises au point, mises en cause et suggestions, en ordre dispersé...

* Médecin, professeur agrégé,
hôpital Bichat - Claude-Bernard,
Paris.

** Médecin-psychanalyste,
Inserm U 158,
Paris.

ces raisons, ou parce qu'il n'est pas convaincu de l'existence d'un bénéfice ultérieur pour le patient et/ou pour la communauté (ce biais de recrutement mériterait certainement une enquête « indépendante »). Ce

peut être aussi que sa relation avec le patient (l'« empathie ») est telle qu'il ne veuille pas la compromettre, même au risque de lui faire perdre un éventuel bénéfice, mais surtout parce qu'il privilégie cette relation comme elle-même bénéfique. Dans toute prescription médicale, le médecin se prescrit lui-même, *a fortiori* lorsque le médicament n'a pas démontré son efficacité et, dans le cas des médicaments anti-retroviraux utilisables, lorsque leur effet n'est que palliatif.

La dichotomie soignant/chercheur n'a pas lieu d'être : traiter et savoir vont de pair en bonne éthique médicale. Ajoutons que, de ce fait, un médecin ne peut pas soigner à l'aveugle. L'ignorance de ce qui est administré au patient ampute le médecin d'une partie – difficile à évaluer, en tout cas non négligeable – de ses moyens. On lui ajoute un peu plus de « non-savoir » là où il y en avait déjà trop, on rend un peu plus obscur ce qu'il faudrait éclaircir, et, pour finir, non content de vivre au quotidien les limites de son pouvoir (de traiter), il lui faut encore se crever les yeux à l'expérimenter(3)...

- Les essais randomisés (hasardeux ?) conduits en double insu chez les asymptomatiques ont été bâtis sur une définition uniquement clinique. Il est pourtant inacceptable de ne pas inclure le nombre de lymphocytes T4 dans cette définition. La lymphopénie T4 est un symptôme pouvant impliquer la prescription de Rétrovir®, et l'utilisation d'un placebo dans ce cas n'est pas éthique.

- Les paramètres utilisés pour évaluer l'efficacité des médicaments, dans ce type d'essai, sont dits de substitution (*surrogate markers*) : ces « événements » – consultons les logiciens (4) – se substituant aux paramètres cliniques, en particulier à la survenue des infections opportunistes les plus fréquentes que l'on peut prévenir (la pneumocystose) et à celles que l'on préviendra efficacement avant de disposer de meilleurs anti-rétroviraux (par

Les médecins ne doivent pas se laisser impressionner par le Big Brother méthodologiste. Même s'ils n'ont pas la formation nécessaire pour critiquer au plus juste les essais cliniques entrepris, ils ont tous les moyens pour en évaluer le bien-fondé et devraient pouvoir en proposer eux-mêmes. Les gestionnaires et les promoteurs d'essais ont un goût prononcé pour le langage de la rigueur et de la solidité. Or la garantie de qualité scientifique n'implique pas automatiquement qu'il soit acceptable du point de vue de l'éthique. Il est nécessaire de débattre de nouveaux types d'essais et de nouveaux modes de collaboration, qui soient plus productifs, plus souples, plus inventifs et plus stimulants.

exemple, la toxoplasmose). Ces paramètres (nombre de T4, antigénémie p24 lorsqu'elle existe), et la durée nécessaire pour qu'une ou des différences significatives apparaissent, sont tels que ces essais concernent un très grand nombre de patients pendant très longtemps avant d'obtenir des résultats peut-être à peine plus utiles que ceux de l'observation quotidienne.

- On peut ici remarquer qu'il est probablement inexact de soutenir que les patients participant à ce type d'essai soient mieux ou plus étroitement suivis que ceux n'y participant pas (si tel était le cas, il faudrait s'inquiéter de l'éthique médicale...). Il est cependant souvent vrai que les patients inclus dans ces essais y trouvent réconfort et motivation.

- Il est dangereux d'assimiler cancer et sida (ou infection par le VIH). La démarche thérapeutique en cancérologie n'est pas et ne doit pas être celle utilisée dans une maladie infectieuse dont l'agent responsable est connu. Si l'on utilise et/ou si l'on essaye un médicament anti-infectieux, on doit pouvoir évaluer son efficacité sur cet agent. Les techniques de quantification virale (quantitatives et/ou qualitatives) sont un *sine qua non*, et donc une priorité, pour que les médicaments soient évalués plus vite, chez un plus petit nombre de patients. Lorsque l'on disposera de ces outils en routine, le débat sur le type d'essai à mettre en œuvre aura une autre allure, puisqu'on sait que l'augmentation de la charge virale précède la maladie avérée.

- Les gestionnaires et les promoteurs d'essais cliniques randomisés en double insu ont un goût prononcé pour le langage de la « rigueur » et de la « solidité ». S'il est évident qu'il faut être rigoureux, il est non moins évident que les médecins qui soignent les patients infectés par le VIH supportent mal (à tort ou à raison) la pression supplémentaire du Big Brother méthodologiste. Il faut débattre de nouveaux types d'essais – c'est d'ailleurs l'avis des « experts d'agence », en France, aux USA et au Canada, sans parler des « vieux chiens qui apprendraient de nouveaux trucs (5) » – et de nouveaux modes de collaboration entre cliniciens et méthodologistes, qui soient plus productifs, plus souples, plus inventifs et plus stimulants, puisque

l'on ne peut pas se contenter de la convivialité nouvelle du Minitel, abondamment vantée par ses promoteurs.

- La nécessité de comités indépendants, intervenant en cours d'essai, est indiscutable. Elle est peut-être à envisager au moment de l'élaboration des essais, avant qu'ils ne soient soumis aux Comités consultatifs de protection des personnes en recherche biomédicale (dont la loi Huriet prévoit l'autonomie, y compris dans le choix des experts-rapporteurs).

- Les médecins ne doivent pas s'extasier devant les résultats et/ou spéculations diverses de biologistes plus ou moins « élégants » ou les prendre au pied de la lettre. Si, en règle générale, ceux-la ne disposent pas de la formation et/ou de la culture nécessaires pour les critiquer au plus juste, ils ont tous les moyens d'évaluer le bien-fondé des essais cliniques qu'on leur propose et devraient pouvoir en proposer eux-mêmes sans automatiquement subir la foudre méthodologique.

Il faut donc souhaiter que les médecins soignants/chercheurs n'oscillent pas dangereusement pour leurs patients entre le rôle de « gogos de la biologie médicale », selon l'expression de J. Leibowitch, et celui d'instrument aveugle de la méthodologie. ■

RÉFÉRENCES

- (1) Hellman S., Hellman D., « Of mice but not men-problems of the randomized clinical trial », *N. Engl. J. Med.*, 1991 ; 324, 1585-1589.
- (2) « Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ? », ANRS ; document d'information élaboré principalement par J. Dormont et revu par un groupe d'associations : Act-Up, Aïdes, Apart, Arcat-Sida, Positifs, Solidarité Plus, SPAS et Vaincre le Sida ; avril 1991, 1-10.
- (3) Les remarques qui suivent concernent plus particulièrement les traitements anti-rétroviraux ; les essais visant à améliorer la prophylaxie des infections opportunistes mériteraient un débat spécifique, cf. « Essais thérapeutiques dans l'infection par le VIH menés sous l'égide de l'Agence nationale de recherches sur le sida », document ANRS, mai 1991.
- (4) Bennett J., *Events and their names*, Hackett Publishing Company, Indianapolis, 1988.
- (5) Merigan T.C., « You can teach an old dog new tricks-how Aids trials are pioneering new strategies », *N. Engl. J. Med.*, 1990 ; 323, 1341-1343.

Médicaments sans ordonnance

De passage à Paris, Jim Corti, animateur d'un club d'achat de médicaments à Los Angeles, a exposé à une petite assemblée de militants associatifs l'expérience de ces clubs dont l'existence même reste difficilement concevable au regard du système de santé français.

OFFICIELLEMENT, comme tous les autres médicaments qui sont dans l'attente d'un agrément par la Food and Drug Administration (FDA), la clarithromycine n'est pas disponible sur le territoire des Etats-Unis. Officieusement, ils s'en vend plus de 50 000 plaquettes par mois. S'agit-il d'un trafic clandestin de médicaments ? Pas exactement, puisque l'on peut se procurer ce produit et bien d'autres dans une douzaine de « clubs d'achat » qui ont pignon sur rue dans les grandes villes américaines.

L'histoire de ces clubs d'achat – qui, en terme de « business », s'apparente à l'une de ces *success stories* typiques du modèle américain – mériterait d'être racontée dans le détail. On s'en tiendra ici au témoignage de Jim Corti, un pionnier, fondateur du club d'achat de Los Angeles.

Pour lui, tout commence en 1987 : « *Nous lisions toutes les revues scientifiques pour connaître les nouveaux traitements et nous cherchions n'importe quel médicament qui pouvait nous aider.* » Nous, ce sont quelques amis qui en arrivent rapidement à la conclusion qu'ils n'ont pas de raison de se priver des traitements disponibles à l'étranger mais pas encore aux Etats-Unis. « *La loi, pour nous, ne valait rien ; ce que nous sentions, c'est qu'il était immoral de ne pas tout faire pour tenter de prolonger la vie de ceux d'entre nous qui étaient en train de mourir.* » Alors, ils commencent à exporter clandestinement de la Ribavirine du Mexique. Un peu plus tard, ce sera de la ddl ou du sulfate de dextran, qui viendra du Japon. Le trafic, qui, au début, ne servait à approvisionner qu'un nombre limité de personnes, prend de l'ampleur et se « professionnalise » grâce à des financements privés : « *des dons, mais aussi des prêts que nous avons remboursés depuis.* » En juin 1988, les quelques activistes clandestins qui animent les clubs parviennent à passer

un accord avec la FDA, laquelle prend le parti d'autoriser peu ou prou leur activité. Au terme de cet accord, les clubs d'achat obtiennent l'autorisation de vendre aux malades du sida les médicaments qu'ils souhaitent, pour peu que trois conditions soient réunies : 1) qu'il soit prouvé scientifiquement que le bénéfice apporté par le médicament est plus important que sa toxicité (en d'autre terme, que ce médicament ait déjà été évalué dans des essais de phase I) ; 2) que ces clubs d'achat n'utilisent pas de techniques commerciales (publicité, promotion, promesse basée sur un avis médical) et ne poursuivent pas une logique de profits ; 3) qu'ils s'abstiennent de vendre des médicaments déjà autorisés. Il est prévu aussi qu'un malade ne puisse se procurer un médicament sans que celui-ci lui soit conseillé par un médecin s'engageant à assurer son suivi. Enfin, la « provision » de médicaments délivrée à un malade ne doit pas excéder une consommation de trois mois.

Filières clandestines

En fait, Jim Corti ne cache pas que ces engagements ont été rapidement contourner. Ainsi, aujourd'hui, le club d'achat de San Francisco propose dans son catalogue pas moins de cent produits, dont beaucoup sont autorisés. Ainsi encore, un club d'achat a fait faillite après une diversification hasardeuse : les substantiels bénéfices réalisés avaient été réinvestis dans un laboratoire de développement photographique !... « *Tous les clubs d'achat sont différents* », précise Jim Corti, pour la bonne raison qu'ils établissent eux-mêmes leurs règles de fonctionnement. Normalement, la première question posée à un nouveau client est : « *Qui est votre médecin ?* » Si celui-ci refuse de prescrire tel ou tel médicament non autorisé et que le malade veut se le procurer, le club ne se

gêne pas pour lui en conseiller un autre (... médecin !), adepte de la « *thérapie agressive* ». Avec un sourire, Jim Corti relève que ce concept de *thérapie agressive* (ou « *médecine combattive* ») est devenu très populaire chez les médecins américains, y compris parmi ceux qui, au début, étaient les plus « *conservateurs* ». Et pour cause : beaucoup de médecins ont préféré céder à la pression de leurs patients plutôt que de perdre leur clientèle. Résultat : le succès des clubs d'achat n'a pas cessé de s'amplifier, et ils approvisionnent aujourd'hui plusieurs milliers de malades. Ces clubs entretiennent des liens très serrés avec des associations, comme Project Inform ou Search Alliance, pour tester de nouveaux médicaments dans le cadre de protocoles mi-officiels mi-pirates. Jim Corti raconte par exemple que son club a organisé avec Project Inform un essai de phase I de la trichosanthine (le « *Concombre chinois* ») pour lequel la FDA avait prévu un délai de trois ans et un coût de 3 millions de dollars : « *Nous l'avons réalisé en trois semaines pour 200 000 dollars.* » Il révèle même que « *ce sont des scientifiques de la FDA qui ont écrit secrètement le protocole* », et conclut : « *Cet exemple changera à jamais la manière de concevoir les essais aux Etats-Unis.* » A ceux qui pourraient en douter il affirme : « *Nous avons les meilleurs conseillers scientifiques du pays* » ; ils repèrent et choisissent les médicaments à se procurer d'urgence et sont réquisitionnés également pour la fabrication des produits maison (voir ci-dessous) et pour tester la qualité des médicaments provenant des laboratoires pirates. Le fonctionnement de ces clubs suscite évidemment beaucoup de questions. Faute de mieux, c'est-à-dire d'une enquête approfondie, on se contentera pour l'instant des quelques réponses fournies par Jim Corti. Et d'abord, quid de l'approvisionnement ? Il semble que coexistent deux filières : premièrement, •••

Une nouvelle association : Actions Traitements

... la fourniture des produits directement par les grands laboratoires étrangers, avec lesquels les clubs entretiendraient des relations commerciales solides, quoique clandestines ; deuxièmement, la fabrication parallèle, commanditée ou mise en place par les clubs (cela serait le cas, par exemple, pour la ddI). Toujours d'après Jim Corti, le passage de la marchandise aux frontières ne poserait pas trop de problèmes. Lui-même dit avoir été arrêté six fois, ce qui n'est pas beaucoup compte tenu du nombre de passages qu'il a effectués ; le comble, si l'on peut dire, est qu'il a été relâché plus d'une fois en partant avec la marchandise sous le bras !

Les malades ne sont évidemment pas remboursés pour les médicaments qu'ils achètent dans les clubs, mais il semble que ceux-ci parviennent à casser les prix : Jim Corti cite par exemple le chiffre de 25 dollars pour des doses de ddC correspondant à un mois de traitement.

Reste la question de fond : comment expliquer la tolérance des autorités politico-médicales à l'égard de ces clubs, sinon précisément par ce que cette distribution « libre » et payante des médicaments ne contredit pas leurs intérêts politico-financiers ? Pragmatique mais pas naïf, Jim Corti en convient et ajoute : « Une des raisons, sinon la plus importante, pour expliquer la tolérance des autorités, c'est qu'ils sont soulagés de la pression des malades qui, sinon, viendraient manifester sous les fenêtres de la FDA pour réclamer les médicaments non encore autorisés. » De même, les prix relativement bas pratiqués par ces clubs désamorcerait les campagnes contre les laboratoires accusés de vendre leurs produits à prix forts et celles pour la distribution gratuite de médicaments.

Peut-on imaginer que de tels clubs d'achat s'implantent un jour en France ? Réponse de Jim Corti : « Il faudrait que cinq ou six personnes mettent en place clandestinement le système. Mais la question clé est de savoir si les Français sont prêts à payer leurs médicaments. » Une hypothèse d'autant moins évidente que lui-même pense que « le système de santé français est très bon ». Au passage, il aura tout de même lâché cette « confidence » inattendue et que nous laissons à chacun le soin d'interpréter : « Récemment, j'ai rencontré des hauts responsables du ministère français de la Santé, qui m'ont dit qu'ils manquaient d'activistes, de militants revendicatifs qui fassent pression sur eux et contre-poids à l'opinion publique, pour les aider à faire bouger les choses. »

Laurent de Villepin

Créée le 11 octobre dernier, Actions Traitements a pour principal objectif de permettre aux personnes vivant avec le VIH et le sida (PVA) d'être mieux informées sur les possibilités de traitements, que ceux-ci soient reconnus ou pas. En filigrane, transparaît immédiatement une remise en cause de l'organisation actuelle de la recherche et de l'establishment médical. « La recherche dispose d'énormément de moyens, mais ils sont mal utilisés », lance ainsi Adrien Caprani, directeur de recherches au CNRS et vice-président de l'association. « Il existe beaucoup de molécules sans risque qui peuvent être utilisées et qui ne sont pas testées, notamment parce que les protocoles thérapeutiques tels qu'ils sont mis en place aujourd'hui sont beaucoup trop restrictifs. » Pour sa part, Xavier Rey-Coquais, président d'A.T., affirme : « En raison de la complexité du sida et du nombre de publications qui sortent toutes les semaines, les médecins n'ont pas la capacité de s'informer correctement. De même, ce n'est pas en une demi-heure de consultation qu'ils peuvent réellement expliquer à leurs patients les modalités de leur prise en charge. Ces derniers se retrouvent bien souvent très démunis. Nous voulons donc créer les conditions favorables à une bonne diffusion et utilisation de l'information sur les traitements, à la fois pour les PVA, les médecins et les chercheurs. »

Dans cette optique, les responsables d'Actions Traitements ont prévu deux modes d'intervention. Le premier, encore à l'état de projet, consiste à ouvrir un service télématique. Sous le nom de Tris, pour « Traitements, recherches, informations, sida », ce service fonctionnera comme une base de données avec notamment une sélection d'articles parus dans la presse scientifique et médicale internationale, et des informations sur les traitements et les essais non reconnus officiellement.

Parallèlement, Actions Traitements veut mettre en place des « groupes d'entraide et de suivi thérapeutique ». Il s'agit, comme le définit Xavier Rey-Coquais, « de proposer une autre façon de faire où l'individu n'est plus seul face à son médecin. En pratique, nous donnons aux PVA la possibilité de se réunir par groupe de dix ou quinze, tous les mois, chacun venant avec un bilan complet qui sera analysé collectivement par des médecins et des chercheurs, qui pourront

leur adresser, au cas par cas, des propositions de traitements. »

A moyen terme, les responsables d'Actions Traitements envisagent de conduire des « essais pilotes » qui puissent, selon Adrien Caprani, « donner des résultats sur des molécules en trois à six mois, en utilisant d'autres paramètres que ceux utilisés dans les essais officiels », à l'exemple de ce que réalisent depuis quelques années, avec plus ou moins de succès, certaines associations américaines. Toutefois, souligne avec pragmatisme Xavier Rey-Coquais, « nous préférons avancer avec prudence au départ pour ne pas déstabiliser complètement le système ». Dans l'immédiat, la dizaine de membres de l'association multiplient les contacts pour faire connaître Actions Traitements et recueillir les fonds nécessaires au lancement de leur service télématique.

Franck Fontenay

Actions Traitements : 27, rue des Marais, 93000 Bobigny. Tél : 42 29 12 12.

Pédagogie discriminatoire

Les passagers du métro parisien peuvent voir, sur le quai de la station Champs-Élysée-Clémenceau (direction Pont-de-Neuilly) un panneau intitulé « VIH et sida : les signes inquiétants d'une nouvelle épidémie ». Signé par le palais de la Découverte et l'Inserm, deux organismes publics, ce module comporte des informations partielles et nettement discriminatoires. Au centre du panneau, une carte du monde mentionne, par différentes couleurs, les pays atteints par l'épidémie. Les légendes explicatives localisent étrangement une « transmission homosexuelle » aux États-Unis, une « transmission hétérosexuelle » à l'Afrique subsaharienne, une « extension par transmission homosexuelle » en Europe occidentale (dont la France), l'Australie et l'Amérique latine, et enfin une « transmission par extension hétérosexuelle » pour une partie de l'Afrique et du Brésil. Aucune statistique n'accompagne ces interprétations épidémiologiques très contestables et qui vont à l'encontre des efforts d'information et de prévention. « Ce panneau, également vendu par affiche au palais de la Découverte, a été conçu par l'Inserm et agréé par son conseil scientifique », nous précise Thierry Auffret, responsable du département de biologie-médecine du palais de la Découverte.

Ecoute téléphonique : bilan d'un an de numéro vert

Fille naturelle du service d'écoute téléphonique mis en place par Aides en 1985, la ligne Sida info service a fêté son premier anniversaire, le 13 novembre. Un observatoire privilégié, d'où Pierre Kneip, son directeur, tire cette remarque d'ordre général : « *L'image du sida change très doucement ; les années passent, mais, dans le grand public, la représentation de la maladie semble souvent la même, ou presque, qu'en 1985.* »

Le traitement informatique des appels par Démoscopie permet d'affiner l'état de cette représentation et ses évolutions. Reviennent comme une constante des questions sur les modes de contamination (plus de 6 appels sur 10), et tout particulièrement sur les risques liés à la fellation : « *Cette question étant absente des messages de prévention, elle apparaît comme tabou, et l'anonymat de la ligne permet de la poser sans crainte* », note le rapport de la SIS.

Plus d'un appel sur 3 comprend une question sur l'opportunité ou l'accès au test de dépistage. Pour nombre d'appelants, « *la gratuité du test dans les Centres de dépistage anonyme et gratuit laisse à penser qu'il est moins bon, en vertu du principe : ce qui ne coûte rien ne vaut rien* ». Néanmoins, les écoutants les orientent prioritairement sur ces CDAG, où « *les garanties minimales semblent assurées* », même si, « *au fil des appels, il*

apparaît que le dispositif des CDAG est très inégal ». On note encore que la proportion des appels provenant de personnes transfusées, qui était de 1 % à 2 %, varie, depuis la mi-octobre, entre 20 % et 35 %. Les canaux par lesquels se transmet l'information sur l'existence de la ligne ont sensiblement varié : au début de l'année 1991, 61 % des appelants avaient connu la SIS grâce aux grands médias (télévision, presse, radio), contre 36 % aujourd'hui. Les affiches, les lieux de soins et les conseils de l'entourage sont maintenant à l'origine de 35 % des appels, contre 10 % il y a huit mois. Sur 100 appels, 60 proviennent de nouveaux appelants. D'une année sur l'autre, on relève des caractéristiques semblables quant à la nature de ces appelants : 60 % ont entre 20 et 40 ans (et 25 % moins de 19 ans) ; 80 % s'identifient comme hétérosexuels, 11 % sont séropositifs asymptomatiques et 4 % ont un sida déclaré.

Ondes de choc médiatiques

Le rapport insiste sur « *l'onde de choc des événements médiatiques* » : ainsi, après la diffusion de l'émission « Santé à la Une », le 6 mai dernier, le standard de la SIS a été saturé pendant trois jours (300 % d'appels en plus suscités par les déclarations d'un invité : « *Je ne prends plus d'AZT et je m'en porte très bien* », du Pr Gentilini : « *95 % des séropositifs feront un sida avant vingt ans* », et du Pr Escande, estimant que l'épidémie est stabilisée et reste circonscrite aux « *groupes à risque* »).

Même phénomène après la récente « Marche du siècle », où le public a retenu les doutes du Pr Montagnier sur la transmission du virus par la salive et l'injonction au dépistage de tous les transfusés, sans distinction de date.

« *Les objectifs de la ligne sont dépassés* », se félicite Françoise Varet, de l'AFLS. Mais, sauf à être victime de son succès, la SIS a besoin de moyens financiers supplémentaires pour remédier en particulier à la saturation du pôle parisien. Tout en cherchant à diversifier leurs sources de financement, les dirigeants de la SIS comptent sur « *un effort accru des pou-*

Budget 1992 : les crédits sida à la baisse

D'après le projet de loi de finances, les crédits d'intervention consacrés à la lutte contre le sida passeraient de 140 MF, en 1991, à 143,5 MF, en 1992 (soit 2,5 % d'augmentation, un chiffre inférieur au taux d'inflation, ce qui permet de conclure à une baisse de ces crédits évalués en francs constants). Cette somme se répartit entre la dotation allouée à l'AFLS (101,75 MF en 1992 contre 100 MF en 1991) et les crédits de la Division sida de la DGS (41,75 MF en 1992 contre 40 MF en 1991).

Une autre ligne budgétaire fait apparaître la baisse de la participation de l'Etat au financement des Centres de dépistage anonyme et gratuit, qui passe de 9,5 MF en 1991 à 8 MF en 1992. D'après le rapport parlementaire, cette baisse est la conséquence d'une « *évaluation du mécanisme* » de ces centres de dépistage. Le budget de l'ANRS enregistre une hausse de 10 MF (190 MF en 1991) : la contribution de l'Inserm restant stable à 110 MF et celle du Fonds de la recherche et de la technologie passant de 70 MF à 80 MF.

Enfin, le montant de l'enveloppe sida de la Direction des hôpitaux (budget de la Mission sida financé par les assurances-maladie) devrait augmenter d'environ 320 MF, après avoir progressé de 500 MF en 1990 et en 1991 (où il atteignait au total 1 445 MF), pour tenir compte de la « *décélération du rythme de progression de l'activité hospitalière* ».

« *voirs publics* », c'est-à-dire de l'AFLS, qui reste la principale bailleresse de fonds. Enfin, Pierre Kneip a confirmé que la SIS était candidate pour la réception des appels des transfusés (le gouvernement a annoncé qu'il souhaitait ouvrir une ligne pour renseigner les transfusés contaminés qui entameront les démarches pour leur indemnisation, et les associations de transfusés ont souhaité que ce soit la SIS qui gère ce service). Pierre Kneip juge que « *la décision qui sera prise de confier ou pas la gestion de ces appels à la SIS sera symbolique d'un choix politique dans la manière de gérer l'épidémie* ». **L.d.V.**

Les chiffres de la ligne

300 000 appels entre le 13 novembre 1990 et le 13 novembre 1991, qui se sont traduits par 150 000 entretiens.

8 pôles régionaux (Lille, Strasbourg, Grenoble, Marseille, Montpellier, Bordeaux, Rennes, Paris). 60 écoutants salariés. 300 écoutants bénévoles de Aides. 20 lignes téléphoniques.

Budget 1991 : 16 MF. Les dépenses se répartissent ainsi : 2,5 MF de coût des appels (numéro vert) ; 11 MF de salaires et 2,5 MF de formation continue des équipes d'écouteurs. L'AFLS contribue au financement pour 12 MF, la CNAM pour 1,8 MF, la DGS pour 1 MF, le reste provenant d'organismes publiques, mutuelles ou collectivités locales. Le travail des volontaires des 28 comités d'Aides correspond à une contribution égale à 1,7 MF.

L'Héritière : une production de TF1 soutenue par l'AFLS

L'obscur sujet d'un téléfilm

Tel un Deus ex machina, le sida vient corser l'intrigue d'un Dallas à la française. En l'enrichissant de ses conseils et d'un chèque de 800 000 F, l'AFLS pensait soutenir ici un scénario qui « banalise » la maladie.

L'HÉRITIÈRE, réalisé par Jean Sagols, d'après une idée originale de Christian Biegalski et Eric Kristy, pour le compte de TF1, avec la participation, entre autres, de l'AFLS, est une histoire compliquée. Trois heures de Dallas version France profonde. La première partie du téléfilm nous décrit l'imbroglio dans lequel se débat le jeune et dynamique Richard, maire d'une ville moyenne mais cossue et victime d'un scandale financier qui lui vaudra, pour solde de tout compte, de finir assassiné. Son épouse, Valérie, le rôle-titre interprété par Véronique Jeannot, se débat, elle, entre l'indisponibilité fuyante d'un mari soucieux et la fâcheuse manie qu'a ce dernier de la tromper avec sa jeune secrétaire, Jacqueline, laquelle se trouve être, de surcroît, la petite amie de son frère, Vincent, médecin de son état, lui aussi peu ou prou impliqué dans les magouilles qui éclaboussent son élu de frère.

Maîtresse infidèle

Jusqu'à-là, point de sida à l'horizon, sinon une affichette « Sida Info Service », entrevue dans les locaux de la mairie. Tout commence vraiment au bout d'une heure et demie, quand Vincent reçoit un patient chez qui il diagnostique un sarcome de Kaposi. Il tente de le rassurer, sans grande conviction, et le revoit quelques jours plus tard pour lui tendre une ordonnance d'une main tremblante, le fixant comme s'il dévisageait un condamné à mort. Dans le même temps, Jacqueline manifeste des signes de fatigue qui conduisent son compagnon à lui prescrire un test de dépistage du VIH. Elle est séropositive. Désespoir, larmes et gémissements de tous côtés. A son tour, le courageux docteur va se soumettre au test, et sa belle-sœur, Valérie, désormais veuve, également. Long suspens. O joie

! ô miracle ! ils sont tous deux séronégatifs. Fausse alerte donc, et tout le monde est rassuré. Seule la malheureuse Jacqueline, infidèle jusqu'en Afrique – puisque, en l'occurrence, le mal vient de là-bas – où l'avait emmené son défunt amant, prend son mal en patience. Mais la fière et généreuse Valérie, relevant le défi en se présentant aux élections pour venger l'honneur de son mari, aura pour principal souci d'axer sa campagne sur le sida et apparaît à la télévision avec, à ses côtés, son ancienne rivale, durement touchée et digne d'inspirer la compassion.

Qu'est venue faire au juste l'AFLS au beau milieu de cette saga de notables sans envergure, aux méthodes de mafieux, prêts à tout pour parvenir à leurs fins électorales et tout aussi corrompus les uns que les autres ? Réponse : l'agence a contribué à hauteur de 800 000 F à cette production et a également « assuré un rôle de conseil sur le scénario et sur toutes les scènes relatives au sida » en souhaitant que « le grand public, en s'attachant aux différents personnages, puisse se sentir solidaire de ceux qui vivent quotidiennement avec le virus ». Mais est-ce bien là le souci des auteurs de ce téléfilm ? Ne s'agit-il pas plutôt pour eux de mettre en garde le bon peuple, en insinuant que le ver est dans le fruit et le poison au cœur de toute la famille, dès lors qu'un homme apparemment respectable emmène sa secrétaire, devenue sa maîtresse, en « voyage d'affaires » en Afrique, où rôde un mal terrible que, bien sûr, la jeune fille volage rapportera dans ses bagages ? Car, puisque le mari, rentré de voyage, continuera de « fricoter » avec sa secrétaire, laquelle demeure la petite amie de son frère, on peut aisément imaginer la chaîne de contamination se développant à l'échelle d'une famille au demeurant bien sous tous rapports. Ou bien encore s'agit-il de

se livrer à une savante métaphore qui associe la maladie à l'idée d'une corruption rampante, rongéant l'édifice social et politique comme celle-là mine le corps humain ?

Registre bien pensant

« Banaliser, intégrer au quotidien, créer des liens de proximité avec la maladie... », tel est le sens que l'AFLS donne encore à son concours. Certes, le crime, l'adultère mesquin et les grosses sommes d'argent brassées par des affairistes nantis sont l'ordre du jour habituel, le quotidien banal du petit écran. Pourtant, sans débattre ici de la qualité de ce téléfilm, il faut bien reconnaître que, dans cette histoire, la seule chose qui ne soit pas banale, mais au contraire chargée de drame, voire proprement scandaleuse, ce ne sont ni le meurtre ni les malversations en tout genre, mais précisément le sida, qui débarque sans crier gare. Comme si ce film voulait signifier qu'il y a toujours deux sortes de gens : ceux qui ont de la chance et ceux qui n'en ont pas, et que la vie, cruelle mais juste, se charge de distribuer à chacun, jusque dans la maladie, le fruit de ce qu'il a semé. Dans ce registre bien pensant, où le « crime » sexuel le dispute au crime de sang, le sida a certes le mérite d'être éloquent et d'offrir d'inépuisables ressources aux scénaristes en mal d'inspiration... Mais quand verra-t-on enfin dans un film, comme savent le montrer parfois les réalisateurs anglo-saxons, une personne séropositive qui ne serait ni hystérique ni hurlante, mais qui se contenterait de vivre, puisqu'elle vit, et sereine, autant qu'on peut l'être, comme il en existe autour de nous, aussi étonnamment « banal » que cela puisse paraître ?

Philippe Edelmann

L'Héritière, coproduction TF1-Son et Lumière, TF1, mardi 3 décembre, 20 h 30 (durée : trois heures).

Dominique Charvet remplacé par Patrick Matet à la tête de l'AFLS

Charvet, sans tambour ni regret

Il n'y aurait pas lieu de chercher la trace d'un désaccord pour expliquer la nomination à la PJJ (ex-Education surveillée) de celui qui a dirigé l'AFLS pendant dix-huit mois. L'homme ne plaide pas non plus la lassitude, mais réaffirme des convictions qui le laissent en paix avec sa conscience.

VOTRE départ risque-t-il de coïncider avec un changement de la politique de l'agence ?

Dominique Charvet :

Nous avons mis en place une politique institutionnelle qui n'est pas celle d'un homme. Il existe une culture partagée par toute l'équipe de l'agence qui reste en place, et je pense que mon successeur ne la contredira pas. Vis-à-vis des gouvernements actuels et futurs, je crois que ce que nous avons fait a convaincu de la légitimité d'un outil spécifique pour la lutte contre le sida.

Comment avez-vous ressenti les critiques, parfois vives, dont vous avez été la cible de la part de groupes comme Act-Up, par exemple ?

Je les ai ressenties d'autant plus durement que je me sentais impliqué personnellement, mais l'important est qu'un dialogue ait pu s'établir, parfois par la violence, mais le plus souvent dans l'échange et les actions communes.

Quand je vois que, dans la dernière émission de Cavada sur le sida, seules quatre ou cinq minutes sont consacrées à la prévention sur une heure et demie de débat et qu'il n'y a qu'une seule personne invitée pour témoigner qu'elle a été licenciée à cause de sa maladie, je ne peux que partager l'exaspération de certains groupes comme Act Up.

La manière dont les médias parlent du sida n'est-elle pas un échec de l'AFLS ?

J'ai fini par faire mon deuil des grands médias ; je me suis rendu compte que nous ne parlions pas du même sida que *Libération*, *le Monde* ou les chaînes de télévision, qui vivent au rythme du feuilleton Gallo-Montagnier. J'ai choisi de parler avec un autre style de presse qui s'intéresse à la vie de ses lecteurs, comme *Voici*, *Maxi*, *Intimité* ou d'autres journaux féminins.

Que pensez-vous de la stagnation du budget de l'AFLS ?

Quitte à choquer, je pense qu'il est bien que, ces dernières années, le budget de l'Agence n'ait augmenté que progressivement. Je ne pense pas que en 1989 ou en 1990, nous étions en mesure de repérer et de travailler avec suffisamment d'équipes pouvant faire quelque chose d'utile sans risquer de gaspiller l'argent public. Aujourd'hui, je reconnais que l'agence trouverait de quoi dépenser plus, mais il faut admettre que tout ne passe pas par l'argent : par exemple, il ne coûte rien à un pharmacien de mettre des préservatifs près de son comptoir ou à un conseil de classe de décider que l'on va parler de sexualité et de sida !

N'est-ce pas une façon de renvoyer la balle à un milieu associatif qui, faute de moyens, se retrouve à bout de souffle ?

J'ai dit, et j'en suis fier, que, pour 10 F que reçoit l'agence, 9 F sont dépensés pour les programmes de prévention, dont 5 F en actions de terrain. J'ai toujours souhaité que le milieu associatif se développe, mûrisse et s'épaississe, et je ne me réjouis pas de ses difficultés.

Comment interprétez-vous l'affaire du sang contaminé ?

Je constate d'abord que l'agence n'a été mise en cause à aucun moment par rapport à la tâche qui lui était impartie sur le sujet (la gestion du fonds public d'indemnisation pour les hémophiles en 1989, NdIrl). Je ne peux pas me prononcer sur le fond de l'affaire, mais juste apporter un témoignage sur Mme Dufoix. Il se trouve que j'ai constaté, en travaillant dans son cabinet sur les problèmes de l'immigration, que c'était une femme intellectuellement et moralement honnête.

Cette affaire ne vous a-t-elle pas amené à vous demander si vous aussi pouviez

être victime ou complice de graves erreurs d'appréciation ?

L'histoire jugera de mon action et de ma responsabilité... mais je me suis toujours donné comme règle d'agir selon mes convictions, quoi qu'il en coûte à l'institution et à moi-même. Je pense, par exemple, à ma présence physique à la manifestation devant le Sénat ou à la nuit où nous sommes allés distribuer des préservatifs aux travestis du bois de Boulogne.

Le sida ne justifierait-il pas un secrétariat d'Etat, comme celui qui vient d'être créé pour la ville ?

On pourrait l'imaginer, mais l'important est qu'il y ait un traitement global du problème, avec un travail de reconnaissance sociale des groupes et des pratiques. On ne peut pas tenir uniquement un propos de précaution – ne fume pas, ne bois pas, mets ta capote – ; il faut mentionner une contrepartie. Je trouve passionnant le débat qui oppose le CFES à Marlboro parce que, pour la première fois, la prévention est posée en des termes qui équivalent à l'invention d'un nouveau mode de vie : ce débat-là dérange, donc il ré-arrange.

Propos recueillis par **L.d.V** et **F. E.**

Le CV de Martet

Il a fallu attendre trois semaines pour connaître le nom du successeur de Dominique Charvet : Patrick Matet, un (autre) magistrat, âgé de quarante et un ans qui fut président du tribunal de grande instance de Rochefort puis devint en juin 1990 chef de cabinet du garde des Sceaux, Pierre Arpaillange. En octobre 1990, il occupe des fonctions au secrétariat d'Etat à la Défense, et, depuis mai 1991, il est chargé de mission auprès de Jean-Noël Jeanneney, secrétaire d'Etat au Commerce extérieur en charge des relations avec les acteurs économiques, les élus et les médias.



Allocation adulte handicapé & Allocation compensatrice

(Loi n° 75-534 du 30 juin 1975, loi d'orientation en faveur des personnes handicapées)

L'AAH permet d'assurer un minimum de ressources pour toute personne handicapée ayant des revenus insuffisants. Les bénéficiaires sans couverture sociale sont systématiquement affiliés à l'assurance maladie et les cotisations sont prises en charge par la caisse primaire de l'intéressé.

Bénéficiaires Les personnes dont le taux d'incapacité permanente est au moins égal à 80 %.

Les personnes dont l'incapacité permanente n'atteint pas 80%, mais qui, du fait de leur handicap, sont dans l'impossibilité, reconnue par la Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel (Cotorep), de se procurer un emploi.

Conditions d'attribution Cette allocation est accordée aux personnes âgées de 20 ans ou aux jeunes de 16 à 20 ans, qui ne sont plus à la charge de leurs parents. Pour les personnes âgées de moins de 20 ans, l'allocation d'éducation spéciale sera versée aux familles (cette allocation sera traitée dans une prochaine fiche pratique).

• **Nationalité et résidence** : Le demandeur doit être de nationalité française, ou être ressortissant d'un pays ayant conclu avec la France une convention de réciprocité en matière d'attribution d'AAH, ou encore être réfugié politique, apatride* ou ressortissant d'un pays de la CEE. Il faut résider en France ou dans un département d'outre-mer.

• **Conditions de ressources** : L'ensemble des ressources ne doit pas dépasser un certain plafond.

Au 1^{er} juillet 1991

Situation familiale	Revenus 1990
Célibataire	36 070 F
Couple	72 140 F
Célibataire + 1 enfant	54 105 F
Couple + 1 enfant	90 175 F
Par enfant supplémentaire	18 035 F

Si le total des ressources du demandeur dépasse le plafond, l'AAH est réduite au prorata de celui-ci.

L'AAH peut se cumuler avec les ressources personnelles de l'intéressé et celles de son conjoint, dans la limite du plafond précité (tableau), et en tenant compte de la situation familiale du demandeur.

Les prestations familiales, la retraite du combattant, les pensions attachées aux distinctions honorifiques, l'allocation de logement et les arrérages* des rentes viagères constituées en faveur d'une personne handicapée n'entrent pas en compte pour l'attribution de l'AAH.

Constitution du dossier S'adresser à la Cotorep ou à la CAF du lieu de résidence du demandeur.

• **Pièces à fournir** : – un certificat médical (dossier Cotorep à remplir par le médecin traitant),
– une déclaration des ressources,
– un relevé d'identité bancaire.

• **Pièces à remplir** : – une demande de « personne adulte handicapé ».

Procédure Déposer la demande auprès de la Cotorep, par l'intermédiaire de la CAF du lieu de résidence de l'intéressé.
– La demande d'AAH fait l'objet d'un double examen.
– La Cotorep détermine le taux d'invalidité, ou l'incapacité de travail du demandeur.
– La CAF ou la CMSA examinent les demandes, afin que les conditions administratives soient effectivement remplies.

Montant de l'allocation Au 1^{er} juillet 1991, le montant de l'AAH est de **3 004,58 F** par mois.

• **Particularités** : En cas d'hospitalisation de plus de soixante jours, l'allocation est réduite de 20 % pour les personnes mariées, et de 50 % pour les célibataires, dès le premier jour du mois suivant.

En cas d'hébergement de plus de quarante-cinq jours dans une MAS, le bénéficiaire touche 12 % de l'AAH.

Dans les deux cas, il n'y a pas de réduction, lorsqu'il y a des enfants ou un ascendant à charge ou un conjoint ne pouvant travailler.

• **Versement** : Le paiement de l'AAH est assuré par la CAF ou la CMSA du lieu de résidence de l'intéressé.

Il est effectué mensuellement par virement bancaire, à terme échu. Après accord de la Cotorep, l'AAH est attribuée à compter du 1^{er} jour du mois civil suivant le dépôt de la demande (et non pas à la date de décision de la Cotorep).

Lexique

- AAH : Allocation adultes handicapés.
- Cotorep : Commission technique d'orientation et de reclassement professionnel.
- CAF : Caisse d'allocations familiales.
- MAS : Maison d'accueil spécialisée.
- CMSA : Caisse de mutualité sociale et agricole.
- DDTE : Direction départementale du travail et de l'emploi.
- DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales.
- ANPE : Agence nationale pour l'emploi.
- *Apatride : sans nationalité légale.
- *Arrérages : intérêts versés au titulaire d'une rente ou d'une pension.



Durée de l'attribution L'AAH est accordée pour une durée de un à cinq ans selon la décision de la Cotorep. L'attribution peut excéder les cinq ans sans toutefois dépasser les dix ans, lorsque le handicap n'est pas susceptible d'une évolution favorable.

Recours Toute personne en désaccord avec une quelconque décision concernant l'attribution ou la prorogation de l'AAH peut écrire à la Commission de recours contentieux régionale, dont les coordonnées figurent au verso de la demande « personne adulte handicapé ».

Conseils pratiques – Veiller à ce que le dossier soit complet et demander au médecin d'établir un dossier médical le plus précis possible, afin d'éviter un refus du dossier par la Cotorep, et ainsi de devoir entreprendre une seconde procédure. – En cas de changement d'adresse, ou de situation familiale, le bénéficiaire doit en informer la CAF, qui procédera au transfert du dossier à la CAF ou à la CMSA du domicile de l'intéressé. – Il existe une Cotorep dans chaque département, dont les coordonnées peuvent être obtenues auprès de la DDTE, de la DDASS, de l'ANPE, ou de la mairie du lieu de résidence de l'intéressé.

Avantages L'AAH est incessible et insaisissable, sauf pour le paiement des frais d'entretien de la personne handicapée. Affiliation systématique à l'assurance maladie pour les bénéficiaires sans couverture sociale. Les cotisations sont prises en charge par la Caisse primaire de l'intéressé. Possibilité de demander l'Allocation logement à caractère social.

Inconvénient L'attribution de l'AAH confère au bénéficiaire un statut de handicapé, qui peut avoir des conséquences sur le plan psychologique quant à l'évolution de la maladie.

Sources

- Code de la Sécurité sociale : loi du 30 juin 1975 (Annexe II). Art L 821-1 à L. 821-8, R. 821-1 à R. 821-13, D. 821-1 à D. 821-3.
- Fiche n° 13 de la Cotorep.
- ASH du 12 juillet 1991 et du 19 juillet 1991.
- Le guide des allocations familiales 1991.
- Lexique de la protection sociale, éditions Dalloz.
- Barème social périodique (*liaisons sociales*) n° 14, nouvelle série, 31 juillet 1991.
- La revue *Bonheur* éditée par la CAF, novembre 1990.

L'allocation compensatrice

L'invalidité s'accompagnant souvent d'une perte d'autonomie, cette allocation peut permettre le soutien d'une personne (tierce personne) ou des aménagements particuliers.

Bénéficiaires Cette allocation est accordée à toute personne handicapée âgée de 20 ans au moins (ou à partir de 16 ans si elle n'est plus à la charge de ses parents) dont l'incapacité permanente, au moins égale à 80 %, nécessite soit l'aide effective d'une tierce personne pour les actes essentiels de l'existence, soit des frais supplémentaires qui lui sont imposés par l'exercice de son activité professionnelle. Cette prestation est versée si l'allocataire ne bénéficie pas d'un avantage analogue au titre d'un régime de Sécurité sociale. (art. 39, chapitre III, relatif aux prestations aux adultes handicapés, du code de la Sécurité sociale).

Lexique

- AAH : Allocation adulte handicapé.
- DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales.

Conditions de ressources Le plafond des ressources est le même que pour l'AAH (cf. tabl. des conditions de ressources de l'AAH, au 1^{er} juillet 1991).

Montant de l'allocation Le montant de l'allocation compensatrice varie en fonction de la nature et de la permanence de l'aide nécessaire, ou de l'importance des frais supplémentaires exposés.

Au même titre que l'AAH, elle peut se cumuler avec les ressources personnelles de l'intéressé, et celles de son conjoint dans la limite du plafond fixé, qui varie en fonction de la situation familiale du demandeur (cf. tableau des conditions de ressources de l'AAH, au 1^{er} juillet 1991).

Durée de l'attribution Elle est attribuée par la DDASS et se cumule avec l'AAH. L'action du bénéficiaire pour le paiement de l'allocation compensatrice se prescrit par deux ans.

Avantage L'allocation compensatrice est incessible et insaisissable, sauf pour le paiement des frais d'entretien de la personne handicapée.

Inconvénient En cas de non-paiement des frais d'entretien de la personne handicapée, la personne physique ou morale ou l'organisme qui en assure la charge peut obtenir du président du conseil général que celle-ci lui soit versée directement.

Sources

- Art. 35 à 39 du code de la Sécurité sociale.
- Barème social périodique n° 14 (31 juillet 1991).
- Lexique de la protection sociale, éditions Dalloz.

Erratum (Fiche n° 1) L'adresse de la Délégation interministérielle du RMI est la suivante : 9, rue Georges Pitard, 75015 Paris. Tél : (1) 48 42 66 48. Fax : (1) 48 42 66 25.

Fiche réalisée par **Isabelle Bozza** et **Jean-Marie Faucher**

COLLOQUES EN FRANCE ET À L'ÉTRANGER

3 au 6 décembre, Paris

Biologie

**II^e Congrès international
sur les avancées en biologie clinique**
Rens : Hôp. de Meaux, serv. biochimie, A. Truchaud,
BP 218, 77108 Meaux Cedex.
Tél : (1) 64 33 49 35. Fax : (1) 64 33 34 66.

*

10 et 11 décembre, Paris

Enfance

Etats généraux européens de l'enfant
Rens : La Voix de l'enfant, 127, rue Notre-Dame-des-Champs,
75006 Paris. Tél : (1) 46 33 39 63.

*

16 au 18 décembre, Paris

Risques

**Analyse des risques :
Quelles rationalités pour quelles pratiques ?**
Rens : III^e Conférence SRA-Europe, Philippe Hubert, CEA/
IPSN, DPHD/SEGR, BP 6, 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex.

*

20 au 22 décembre, Paris

Associations

**I^{er} Salon de la solidarité, rencontre avec les
associations caritatives, humanitaires et les donateurs**
Rens : IDM, Ludmilla de Wendau,
50, rue de Rome, 75008 Paris.
Tél : (1) 45 22 84 01. Fax : (1) 45 22 17 99.

20 au 22 janvier 1991, Paris

Biologie clinique

**XXXIV^e Journées de biologie clinique
Necker-Institut Pasteur,
atelier sur l'intervalle muet
du sida le 21 janvier**
Rens : Isabelle Van Laethem,
17, rue Robert-Fleury, 75015 Paris.
Tél : (1) 45 66 53 42. Fax : (1) 47 83 44 88.

*

27 et 28 janvier, Paris

Mycologie

**Réunion sur le thème
« Lutte biologique, mycologie médicale
et systématique »**
Rens : Société française de mycologie,
Institut Pasteur, Mme Hervé-Gruyer,
25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris
Tél : (1) 45 68 72 54.

*

30, 31 janvier et 1^{er} février, Paris

Professions de santé

**I^{er} Rencontres professionnelles
sur l'évolution des métiers
de la santé - Agora Santé**
Rens : Mascaret, 11, rue Pradier, 75019 Paris.
Tél : (1) 42 38 23 00.

9 et 10 décembre, San Francisco (Etats-Unis)

Clinique

**Conférence sur la prise en charge clinique
des malades du sida**
Rens : Extended programs in medical education, registration
office, LS 105, UCSF Box 0742, San Francisco,
CA 94143 - 0742, Etats-Unis.
Tél : 19 (1) 415 476-5808 et 5208.

*

16 au 19 décembre, Dakar (Sénégal)

Afrique

**VI^e Conférence internationale
sur le sida en Afrique**
Rens : Labo. de bactériologie, av. Pasteur,
BP 3001, Dakar, Sénégal.
Tél : 19 (221) 21 64 20 ou 20 05 69. Fax : 19 (221) 21 64 42.

*

14 au 16 février 1992, Amsterdam (Pays-Bas)

Homosexualités

**II^e Conférence européenne
sur l'homosexualité et l'infection à VIH :
politique, prévention, soins et recherche,
perspectives gay et lesbienne**
Rens : Conf. secr., P.O. Box 10917,
1001 Ex Amsterdam, Pays-Bas.
Tél : 19 (31) 20 620 26 67. Fax : 19 (31) 20 638 44 72.

19 au 22 février, Vancouver (Canada)

Enfance

Congrès mondial pour la santé de l'enfant
Rens : Mme Sandi Hildebrand, Project Manager, Child Health
2000, Suite 200, 1190 Melville Street,
Vancouver, B.C. V6E 3W1, Canada.
Tél : 19 (1) 604 684 3663.

*

8 au 11 mars, Vienne (Autriche)

Anaérobie

**IV^e Congrès européen et II^e Symposium
international sur les bactéries
et les infections en anaérobie**
Rens : Conference secretariat,
Anaerobic bacteria and infections,
P.O. Box 33 03 47, D-8000 Munich 33,
Allemagne.

*

8 au 13 mars, Vancouver (Canada)

Antiviraux

**V^e Conférence internationale
sur la recherche antivirale**
Rens : International society for antiviral research,
c/o Earl R. Kern, Room 653, CHT, 1600 7th Av. South,
Birmingham, AL 35294, Etats-Unis.
Tél : 19 (1) 205 934-1990. Fax : 19 (1) 205 975-1992.

Informez-vous



Le Journal du sida

Mensuel d'information co-édité par
ARCAT-SIDA et CIVIS
57, rue Saint-Louis-en-l'Île
75004 Paris.
Tél : 43 54 67 15
Fax : 46 33 11 42

Directeur de la publication
Frédéric Edelmann
Directeurs de la rédaction
Jean-Florian Mettetal
Frédéric Edelmann
Rédacteur en chef
Laurent de Villepin

Rédaction
Michèle Aillot, Jean-François
Chambon, Baptiste Cohen, Philippe
Edelmann, Jean-Marie Faucher,
Franck Fontenay, Roland Landman,
Pierre-Michel Rainon, Mathieu
Verboud

Coordinateur médical
Jean-François Chambon

Conseillers de la rédaction
Claire Ambroselli, Martine Briat,
Didier Febvrel, Alain Giarni,
Isabelle Heard, Emmanuel Hirsch,
Sophie Matheron, Didier Mechali,
Pierre Polomeni, Yves Souteyrand,
Jean Torchinsky, Daniel Vittecoq

Ont contribué à ce numéro
Isabelle Bozza,
Michel Cressole, Nathalie Di Piro,
Jean Dormont, Emmanuel Hirsch,
Olivier Leduc-Stein, Séverine
Mathieu, Sylvain Seyrig, Adrien-
Gérard Saimot, Danièle Silvestre-
Saimot, Olivier Schwartz, Daniel
Strnad, Jaroslav Svoboda, Alexandre
Vatimbella.

Remerciements au *New England
journal of medicine* pour l'autorisa-
tion de publication de l'article de
Samuel Hellman et Deborah S.
Hellman.

Secrétaire de rédaction
Pierre-Michel Rainon
Rédacteurs-réviseurs
Valérie Cabridens, Bettybente Hansen
Administrateur général
Christophe Girard
Administrateur du Journal
Baptiste Cohen

Gestion et diffusion
Christophe Danton
Promotion et relations presse
Hélène Ménanteau
Secrétariat
Catherine Gachet

Abonnement
France : 350 F - Etranger : 500F
Impression
Union française d'imprimerie
18/20, av. Gustave-Eiffel, Parc
industriel, BP 100, 33605 Pessac
Cedex. Tél : (1) 42 08 75 72

Commission paritaire : 70976
Dépot légal à parution
ISSN : 11 53-0863

ARCAT-SIDA et CIVIS
remercient les volontaires
© CIVIS/ARCAT-SIDA
Les articles et les graphismes
du *Journal du sida* sont la propriété
exclusive du journal

Les propositions d'articles, à adresser
au Directeur de publication, sont les
bienvenues, sous réserve de leur
exclusivité. Leur publication est soumise à
l'approbation du comité de rédaction.

Le Journal du sida

Janvier 1991 N°24

Savoir : les événements

Editorial : temps des bilans, temps des vœux	3	F. Edelmann / J.-F. Mettetal
1er décembre : l'oghorre télévisuelle	5	Mathieu Verboud
Une journée comme les autres	6	Jean Le Bitoux
Le sida en prison : un débat au CRIPS	7	Jean-Marie Faucher
VII et logement : quel soutien juridique ?	8	Jean-Sébastien Thirard
Le secret médical en question	9	Franck Fontenay

Informez : les recherches

Le sarcome de Kaposi	11	Jean-Paul Escande
Un essai d'immunothérapie passive	13	Jean-Jacques Lefrère
L'étude en pratique	14	Daniel Vittecoq, entretien
A propos du CD4 soluble	17	David Klatzmann, entretien
Les ulcérations pharyngées	20	Franck Fontenay

Débattre : les réflexions

Les femmes sont-elles concernées ?	23	Isabelle Heard
Une campagne contre la toxicomanie	25	Jean-Marie Faucher
Un bilan fort et fragile	27	Dominique Charvet
AFLS : le bilan de l'année	28	Anne Rousseau-Valentin
Marmottan, 20 ans après	31	Claude Olivevenstein, entretien
Impression de voyages	32	Alain Prique
Les services de soins à Marmottan	37	Isabelle Bozza

Abonnez-vous

Abonnement annuel

Individuel ⁽¹⁾

Etudiants, chômeurs, RMI ⁽²⁾

Abonnement de soutien

(1) Des conditions spéciales peuvent être accordées aux personnes qui en font la demande motivée.
(2) Sur justificatif.

NOM (en majuscules)

ADRESSE

..... PAYS

..... TEL

Je vous adresse un chèque de à l'ordre d'ARCAT-SIDA

Je vous enverrai le chèque après réception d'une facture

Etudiants, tarifs réduits et particuliers : joindre règlement à la commande.

A retourner au Journal du sida, 57, rue St-Louis-en-l'Île, 75004 Paris, France.

France	Etranger
<input type="checkbox"/> 350 F	<input type="checkbox"/> 500 F
<input type="checkbox"/> 175 F	<input type="checkbox"/> 250 F
<input type="checkbox"/> 500 F	