



19 décembre 2006

## **DART : état des lieux**

### **Introduction**

*Depuis la fin de l'année 2005, sur diverses mailing listes, des activistes ougandaisEs ont soulevé un certain nombre de problèmes touchant les droits des personnes incluses dans l'essai DART (Development of Antiretroviral Therapy in Africa). Act Up-Paris s'y est intéressé et a cherché à relayer ces préoccupations lors de la présentation des résultats préliminaires à la Conférence mondiale sur le sida à Toronto, en août 2006.*

### **Qu'est-ce que l'essai DART ?**

Le protocole de DART est disponible sur le site internet d'Act Up-Paris [www.actupparis.org/article2801.html](http://www.actupparis.org/article2801.html). Le protocole est le document officiel que les investigateurs et investigatrices d'un essai rédigent pour décrire leur étude. Celui de DART indique que : « DART est un essai randomisé sur les stratégies de suivi des personnes et sur les interruptions séquentielles de traitement chez les adultes vivant avec le VIH en Afrique. Il évalue deux aspects stratégiques pour la prise en charge des traitements antirétroviraux (ARV) chez les adultes vivant à un stade symptomatique de l'infection à VIH : la nature du suivi médical et la continuité des traitements. Pour le premier, il s'agit de comparer un suivi clinique seul (en anglais CMO, Clinical Monitoring Only) à un suivi clinique et biologique (LCM, Laboratory plus Clinical Monitoring). Pour le second aspect l'essai, qui a recruté 3310 malades, prévoit, pour une partie des personnes incluses, des interruptions séquentielles de traitement (STI, Structured Treatment Interruption), afin d'évaluer si cette stratégie peut réduire la toxicité du traitement sans en réduire l'efficacité. Les patientEs éligibles avaient une maladie opportuniste (stade 2, 3 ou 4 définis par l'OMS) et un taux de CD4 inférieur à 200, étaient naïfVEs de traitements ; les résultats de leurs examens biologiques ne relevaient aucune contre-indication à la mise sous ARV. »

L'essai DART est mené dans deux hôpitaux de référence en Ouganda, et un au Zimbabwe.

### **L'action d'Act Up-Paris à Toronto**

Pendant la session des « latebreakers » (« dernière minute ») de la XVIème Conférence mondiale sur le sida à Toronto, au cours de laquelle les résultats préliminaires étaient présentés, des activistes d'Act Up-Paris ont déployé une banderole sur laquelle on pouvait lire « Shame » (« Honte »). D'autres brandissaient des pancartes : « DART, essai inéthique ». Cette action est restée silencieuse parce que l'activiste ougandais qui nous avait demandé d'organiser cette action de protestation était malade à son hôtel et qu'il n'avait pas pu venir prendre la parole. D'autres activistes n'avaient pas pu se rendre à Toronto.

### **Que demande Act Up-Paris ?**

Notre but est d'améliorer la sécurité, l'information et le consentement des personnes incluses dans DART (voir ci-dessous). Nous ne demandons pas son interruption.

# Les problèmes posés par l'essai DART

## Problèmes concernant le bras CMO / suivi clinique seul

1. Certaines personnes incluses dans l'essai DART étaient des patientEs suiviEs dans deux des meilleurs hôpitaux de référence en Ouganda (le Medical Resarch Council à Entebbe, et le Joint Clinical Research Centre à Kampala). Ces hôpitaux de référence ont la capacité de fournir le suivi biologique de la prise en charge du VIH à touTEs leurs patientEs. Cela signifie donc que la qualité de la prise en charge des personnes incluses dans le bras CMO / suivi clinique seul est moindre que celle des personnes qui ne participent pas à l'essai.

**Pour éviter cette situation, DART aurait pu choisir de s'installer dans des cliniques rurales où le suivi biologique n'est pas disponible.** Cela aurait amélioré la qualité de la prise en charge dans ces établissements, et permis de développer, d'une manière générale, l'accès au suivi biologique dans le pays.

2. DART a notamment pour objet de vérifier une hypothèse sur la prise en charge des personnes sous ARV qui est très débattue au sein de la communauté scientifique : « le suivi clinique seul (CMO) sera similaire au suivi clinique et biologique (LCM) en termes d'apparition de maladies opportunistes et de décès » (Protocole DART, page 21). L'éthique exige une prudence toute particulière de la part des chercheurSEs quand la validation de leur hypothèse implique le décès de malades sous traitement (la mort sous traitement) – prudence d'autant plus grande que l'hypothèse fait débat. Au nom de cette prudence, l'essai aurait dû, dans un premier temps, vérifier cette hypothèse sur un nombre très réduit de patientEs, ou, au moins, avec un suivi extrêmement fréquent effectué par le DSMB. Au lieu de cela, DART a été mis en place en exposant directement 1600 personnes au suivi clinique seul (page 12 du protocole).

3. Les personnes incluses dans l'essai DART et qui voient leur santé se dégrader ne peuvent avoir accès aux résultats de leurs examens biologiques que si elles subissent **un événement de stade 4**, selon les normes OMS (voir page 46 du protocole) – étant entendu que le stade 5 est la mort. Pour garantir la sécurité des personnes incluses, de façon randomisée, au bras suivi clinique seul, il doit être possible de lever le double aveugle sur ces résultats bien plus tôt, d'autant plus que le protocole ne prévoit, chaque année, que deux sessions de révision/remise en cause du double aveugle, alors qu'une révision hebdomadaire serait nécessaire.

## Problèmes concernant les interruptions de traitement

**4. DART a évalué des interruptions de traitement sur une population de patientEs pour lesquelles on savait bien à l'époque qu'une telle stratégie était dangereuse.**

En 2002, H. Hatano et S. Bonhoeffer ont publié deux études distinctes dans la revue médicale *Aids*, respectivement intitulées « Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy » et « Risks and benefits of structured antiretroviral therapy interruptions ».

En 2002, les recommandations officielles françaises<sup>1</sup> et celles d'autres pays ont interprété ces études de la façon suivante : « *les interruptions de traitement ne peuvent être envisagées que pour les patients ayant une charge virale indétectable, un taux de CD4 supérieur à 400 et un NADIR supérieur à 350* ».

Pourtant, en 2003, DART a commencé à évaluer des interruptions de traitement sur des patientEs ayant 200 CD4, et un NADIR moyen de 84 (contre 350) : on savait que les interruptions de traitement étaient dangereuses pour elles. Depuis 2002, diverses études ont confirmé la corrélation entre bas NADIR et aggravation des incidents chez les personnes en interruption de traitement.

---

<sup>1</sup> *Rapport 2002 du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH*, sous la direction du professeur Jean-François Delfraissy. Voir page 57, la section sur les interruptions de traitement.

Certes, il est nécessaire d'évaluer les conséquences des interruptions de traitement, étant donné que les malades en Afrique peuvent être contraints de les arrêter (manque d'argent pour acheter les médicaments, ruptures de stock, déplacement des populations). Mais cette évaluation doit pour le moins faire l'objet d'un suivi des plus stricts pour diminuer au mieux les risques pour les personnes incluses.

## **Un double risque : interruption de traitement + suivi sans examen biologique**

5 DART a exposé certaines des personnes incluses au cumul de deux modalités de prise en charge non validés : l'interruption de traitements + un suivi clinique seul. Pourtant les recommandations de 2002 lançaient un avertissement spécifique contre ce double risque : « *Le traitement étant interrompu, il est indispensable de suivre le patient de manière rapprochée, avec une mesure des lymphocytes TCD4 (...) : surveillance tous les mois ou deux mois initialement* ». <sup>1</sup> C'est pourquoi ce cumul expose les patientEs à un double risque. On aurait à la place dû évaluer les deux approches de suivi séparément, avant de les étudier de façon croisée.

Les appels à l'aide qu'Act Up-Paris a reçus d'activistes ougandaisEs avant la conférence de Toronto portaient précisément sur le sort des personnes qui, ayant un bas nadir, étaient exposées aux interruptions de traitements sans suivi biologique. Les investigateurRICEs de DART n'ont toujours pas fourni de données sur le sort de ces personnes.

## **L'information aux personnes incluses est insuffisante**

6 Le formulaire de consentement ne donne pas aux candidatEs à l'essai les informations sur l'aggravation des risques induite par le bras suivi clinique seul (voir le consentement éclairé aux pages 68-71 du protocole). Pourtant les risques sont sérieux : le suivi clinique seul peut entraîner un sous-dosage des traitements et des résistances aux médicaments qui auraient pu être évitées ; tout aussi évitable est la toxicité que des marqueurs biologiques auraient pu détecter précocement.

7 Le formulaire de consentement, dans son paragraphe sur les effets de l'interruption de traitement, ne mentionne pas le risque majeur associé à cette pratique : le risque fortement accru de résistances (voir page 70 du protocole).

8 Un fait n'est pas mentionné dans le formulaire de consentement (voir pages 68 à 70 du protocole). Les personnes qui se retirent volontairement de l'essai ne peuvent rien attendre de plus, en terme de prise en charge, que ce que le système national de santé peut offrir. Alors que cette information n'est pas fournie par le formulaire de consentement, elle l'est, explicitement, dans le protocole donné aux clinicienNES (page 31 du protocole).

Les activistes ougandaisES qui critiquent DART ont montré à quel point le problème était réel : en témoigne l'exemple des patientEs qui ont développé des résistances aux traitements dans le bras interruption de traitement + suivi clinique seul, au point d'avoir besoin d'une nouvelle combinaison avec lopinavir. Les activistes ont mis en avant le fait que ces patientEs ne sont plus libres de quitter l'essai DART, parce que si elles ou ils le font, le système de soins ougandais exigera qu'elles et ils paient le Kaletra – ce qui leur est impossible.

---

1 Page 58 des recommandations françaises 2002, écrites sous la direction du professeur Jean-François Delfraissy, aujourd'hui directeur de l'ANRS.

## **Une présentation fallacieuse des résultats préliminaires**

8. A Toronto, les responsables de l'essai DART n'ont présenté les résultats que sous l'angle en traitement et pas en intention de traiter – ce qui aurait été une présentation standard. De plus, ils et elles ont passé sous silence le nombre très important de personnes perdues de vue au cours de l'essai. Les investigateurRICEs ont affirmé qu'il n'y avait pas de différence statistique entre le nombre de décès dans le bras traitement interrompu (5 mortEs) et le bras traitement continu (4 mortEs). Sans toutefois évoquer les 102 personnes perdues de vue, cette affirmation sur la mortalité est volontairement biaisée.

C'est ailleurs ([www.ctu.mrc.ac.uk/dart/CurrentStatus.asp](http://www.ctu.mrc.ac.uk/dart/CurrentStatus.asp)) que les responsables de DART ont présenté d'autres chiffres : sur ces 102 personnes, on savait que trois personnes seulement étaient en vie. Sur les 99 autres personnes, combien sont mortes ? Combien sont décédées dans le bras traitement interrompu ?

9. Les investigateurRICEs de DART n'ont pas présenté de données sur le sous-groupe des personnes exposées au plus grand risque : celles qui étaient en traitements séquentiels sans avoir de suivi biologique. DART ne devrait pas rester silencieux sur ce problème crucial.

## **Des arguments scientifiques erronés pour justifier des standards de soins inférieurs**

10. En cherchant à justifier le bras « interruption de traitements », le **protocole de DART évoque les raisons pour lesquelles de tels essais ont été conduits dans les pays développés. Les responsables en donnent une vision erronée.** Le protocole indique que « *les essais sur les interruptions de traitement sont menés dans les pays développés afin de réduire la toxicité, les coûts, éventuellement pour améliorer l'observance sans réduire l'efficacité. En Afrique, la réduction des coûts, notamment, aurait des avantages des plus importants.* ».

Il n'est pas exact que les chercheurSEs des pays développés ont évalué les stratégies d'interruption de traitement dans l'espoir de réduire les coûts de prise en charge. Lorsque ces essais ont débuté dans les pays développés, on savait déjà que de telles stratégies pouvaient être dangereuses pour la santé des personnes incluses dans les études. A aucun moment les activistes sida n'auraient accepté qu'une recherche mette en danger des personnes dans le seul but de savoir s'il était possible d'économiser de l'argent sur les traitements. L'objectif était bien d'améliorer la tolérance et la qualité de vie des personnes, en permettant des « vacances thérapeutiques ».

11. En cherchant à justifier le bras « interruption de traitements », le **protocole de DART défend l'hypothèse que diminuer les traitements pris par les patientEs est la réponse la plus adaptée au fait qu'ils et elles ne puissent avoir un accès permanent aux soins liés à la prise en charge du VIH.** Cette hypothèse est très largement débattue. Elle l'était déjà à l'époque où DART a commencé à exposer des personnes aux interruptions de traitement.

Dès 2004, des économistes de la santé renommés, menés par l'économiste sud africain Alan Whiteside, appelaient à une prise en charge gratuite à 100 % pour les personnes vivant avec le VIH. L'argument principal était que les contributions réclamées aux patients ne représentent qu'une part minuscule d'un important programme de prise en charge du VIH, tandis que ces mêmes contributions obligent les patients les plus pauvres à suspendre temporairement leur traitement (ce qui par la suite accroît les coûts du fait d'une résistance accrue et de maladies). Plusieurs économistes de la santé ont même demandé à ce que les programmes de soin VIH prennent en charge tous les coûts relatifs au traitement de l'infection, y compris le transport et la nourriture.

L'objectif visé par DART, réduire la consommation de médicaments, est loin de constituer une réponse consensuelle au fait que les personnes ne puissent bénéficier d'un accès continu aux soins liés à la prise en charge du VIH.

12. Il y a une contradiction dans les questions scientifiques que DART est supposé discuter : est-ce la la supériorité *médicale* ou *économique* du suivi biologique et de l'interruption de traitement que l'étude cherche à évaluer ?

Si DART se propose de comparer l'intérêt médical des bras « suivi clinique seul » vs. « suivi clinique et biologique », ou « traitement continu » vs. « traitement interrompu », alors de bien plus grandes précautions auraient dû être prises (que ce soit en terme de nombre de personnes recrutées ou de fréquence du contrôle par le DSMB), dans la mesure où le consensus scientifique était déjà, lors de son initiation, que le suivi biologique et le traitement continu constituaient un intérêt médical supérieur au suivi clinique seul et au traitement interrompu (sauf pour une catégorie très spécifique de personne qui répondaient très bien aux traitements).

Et si DART se propose de comparer ces diverses stratégies d'un point de vue de rentabilité économique, alors l'essai devrait comporter des indicateurs économiques dans ses critères. Ce qui n'est pas le cas : tous les critères de DART sont médicaux (cf. pages 21 et 22 du protocole).

Cette contradiction dans les questions scientifiques auxquelles DART entend répondre a une conséquence fâcheuse : l'étude ne se donne pas les moyens de répondre à ses propres questions. C'est donc *en vain* que les patientEs ont été répartiEs de façon randomisée dans des bras où les soins sont inférieurs aux standards existants.

## **Des moyens pour améliorer la sécurité et l'information des personnes incluses dans DART**

- Chaque participantE dont la santé ou la réponse aux ARV a été amoindrie du fait de son inclusion au bras interruption séquentielle de traitement (qui depuis a été arrêté) doit avoir accès, si tel est son souhait, au suivi biologique de son infection. Il ou elle devrait intégrer une étude suivie, ouverte elle aussi aux personnes qui se sont retirées d'elles-mêmes de DART.
- Des critères d'alerte clairs doivent être établis pour lever l'aveugle sur les résultats des examens des personnes incluses dans le bras suivi clinique seul, avant qu'elles ne passent par un événement de phase 4. Le DSMB doit être à même de suivre en temps réel, et non deux fois par an, les résultats des examens individuels des participants du bras CMO, et pouvoir ainsi lever rapidement le double aveugle au cas où ces résultats correspondraient aux critères d'alerte.
- Dans l'idéal, les personnes qui ressentiront le besoin de se retirer de l'essai doivent pouvoir poursuivre le traitement qu'ils ont commencé au sein de l'étude et qui sauve leur vie, de façon à éviter les situations où le besoin de médicaments seul les empêcherait de quitter l'essai.
- Les investigateurRICEs doivent publier des résultats intermédiaires sur l'ensemble de l'étude, incluant les données des analyses en intention de traiter. Ils doivent également publier les données relatives aux personnes perdues de vue dans chaque bras, et en particulier celles des personnes exposées à la fois aux traitements interrompus et au suivi clinique seul. Des réunions *régulières* entre les investigateurRICEs, les participantEs à l'essai et les activistes doivent être programmées.