

Problèmes liés à un dépistage obligatoire du VIH chez tous les enfants

RM Richards. April 11, 2006.

Je souhaite vous faire part de mes inquiétudes au sujet du projet de loi proposé récemment dans l'Illinois, qui, entre autres choses, prévoit un dépistage systématique du VIH chez tous les enfants nés d'une mère dont le statut pour le VIH est inconnu. A première vue, on a du mal à imaginer que cette proposition puisse présenter autre chose que des avantages pour les enfants. Toutefois, quand on y regarde de plus près et qu'on examine les actions qui pourraient être mises en œuvre en réponse à ces tests, on peut constater que ce projet de loi pourrait bien avoir des conséquences négatives inattendues mais tout à fait réelles sur la santé. Tout particulièrement sur celle des enfants que ce projet est censé protéger. Avant d'expliquer pour quelles raisons, je voudrais me présenter rapidement, de façon à ce que vous puissiez juger mes commentaires dans le contexte de mes qualifications pour parler de ce sujet.

J'ai passé une maîtrise de chimie organique à l'Université de Denver en 1977, et un doctorat en chimie biologique et organique à l'Université du Colorado en 1984. Après cela, j'ai commencé à travailler à plein temps pour une petite compagnie de biotechnologie appelée Applied Molecular Genitics Inc, dont le siège était à Boulder, Colorado. Cette compagnie a ensuite changé de nom pour s'appeler Amgen Inc, et elle est actuellement reconnue comme étant la plus grande et la plus solide compagnie indépendante de biotechnologie du monde. J'ai travaillé pendant 13 ans pour Amgen, tout d'abord en tant que chercheur, puis en tant que directeur de recherche à partir de 1988. Mes responsabilités à Amgen étaient essentiellement centrées sur le développement de nouvelles technologies pour faciliter le développement de nouveaux produits thérapeutiques, et sur l'améliorations des tests et méthodes de dépistage des agents infectieux liés aux pathologies humaines.

En 1983, j'ai conçu et synthétisé avec un collègue un gène codant pour un interféron humain modifié qui a finalement permis la production d'une protéine recombinante ayant une activité antivirale nouvelle (i). La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé ce produit (Infergen) en 1997 en tant que traitement antiviral pour le traitement des hépatites C (ii). J'ai également supervisé le développement de plusieurs technologies diagnostiques, tout particulièrement celles détectant le matériel génétique associé au VIH. L'une des méthodologies testées s'est avérée avoir une sensibilité et une spécificité similaire à la technologie connue sous le nom de Polymerase Chain Reaction (PCR), qui est utilisée en routine pour déterminer ce qu'on appelle « la charge virale du VIH ». J'ai également déposé un certain nombre de brevets pour des technologies diagnostiques que j'ai développé pendant que je travaillais à Amgen (iii).

Depuis 1995, je travaille en tant que chercheur indépendant, et j'étudie les relations entre les virus et les maladies, en me focalisant en particulier sur le développement de nouveaux tests, et tout particulièrement dans le domaine du diagnostic et de la gestion du VIH/AIDS. Au fur et à mesure que les années s'écoulaient, j'ai constaté une tendance toujours croissante, chez les chercheurs et chez les responsables de la santé publique, à recommander l'utilisation de ces tests ainsi que celle des traitements, et ce dans des contextes autres que ceux dans lesquels ils avaient été approuvés par la FDA. De plus, nombre des recommandations sont fondées uniquement sur des considérations théoriques, parfois en l'absence totale de toute donnée scientifique ou clinique susceptible de les soutenir. Et alors que les médecins sont totalement libres d'utiliser les traitements qui leur semblent convenir, je crains bien que de nombreux patients se retrouvent à subir des interventions qui n'ont pas été approuvées par la FDA, et ce sans en être informés. Après cette introduction, je souhaite vous montrer le rapport entre le projet de loi proposé dans l'Illinois et ce dont j'ai parlé ci-dessus.

Le projet en question a été introduit par la déléguée Mary E Flowers, le 21 décembre 2005, sous le code HB4306 (iv). Précisément, ce projet propose un amendement à une loi qui existe déjà sous le nom de Perinatal HIV Prevention Act (PHPA) (v). Le PHPA requiert de rechercher le statut pour les anticorps du VIH chez tous les enfants dans les 48 heures qui suivent la naissance « lorsque le statut maternel pour le VIH est inconnu » (v), sauf si les parents ou responsables légaux de l'enfant « ont fait savoir qu'ils refusaient ce dépistage » (v).

Parmi d'autres choses, le projet HB4306 supprimera le droit des parents à refuser le tests, ce qui rendra en pratique ce dépistage obligatoire chez tous les enfants nés d'une mère dont le statut pour le VIH est inconnu (vi). Ce projet proposait également d'amender le PHPA pour que tous les enfants chez qui le test de recherche d'anticorps est

positif soient « obligatoirement traités pour prévenir la contamination par le VIH, le traitement débutant dans les 24 heures suivant la naissance, et se poursuivant jusqu'à 6 semaines post-partum » (iv). Heureusement, cet amendement rendant obligatoire un traitement a été éliminé. Je dis heureusement, parce que la FDA n'a jamais approuvé aucun traitement dans ce cadre. De plus, il n'existe aucune étude clinique, sur aucun médicament, approuvé ou non, qui ait démontré un quelconque avantage pour la santé de l'enfant.

Bien que le projet final de la HB4306 ne requiert plus actuellement un traitement obligatoire des enfants séropositifs pour le VIH à la naissance, il continue de requérir que « les parents ou responsables de l'enfant doivent être informés de l'importance de la mise en œuvre rapide d'un traitement afin d'éviter que l'enfant soit contaminé par le VIH » (vii). Le projet requiert aussi que le Département de la Santé Publique de l'Illinois (IDPH) « distribue aux professionnels de santé et aux centres médicaux des informations écrites qui pourront être utilisés pour leur permettre de satisfaire à leurs obligations en la matière » (vii). Dans la mesure où la grande majorité des obstétriciens n'ont aucune expérience, ou une expérience des plus limitées, dans la gestion, la prévention ou le traitement de l'infection par le VIH, la version finale du projet de loi propose également d'établir une hot line accessible 24 heures sur 24, que les professionnels de santé pourront appeler pour obtenir des informations sur le traitement périnatal du VIH en accord avec les recommandations établies par les services de santé américains, ou par toute autre organisation dont l'expertise est reconnue (vii).

Même si cette « VIH hot line » et ces « informations écrites » seront certainement très utiles pour aider les professionnels de santé à remplir leur obligation d'informer les parents sur « l'importance d'obtenir un traitement rapide pour leur enfant », je suis très inquiet à l'idée que cette loi va être votée en l'absence totale de connaissances sur ce que ces informations devraient être. En d'autres mots, alors qu'il semble que tout le monde soit très pressé de rendre obligatoire un test de recherche des anticorps du VIH chez les nouveau-nés, nous ne savons pas encore ce qui devrait être mis en œuvre en réponse à ces tests.

Et c'est particulièrement inquiétant quand on considère que :

- a) quel que soit le traitement qui sera recommandé chez le nouveau-né, il n'aura pas été approuvé par la FDA ;
- b) il n'existe aucune étude clinique démontrant que n'importe quel traitement (approuvé ou non par la FDA) présente le moindre avantage pour l'enfant ;
- c) il n'existe actuellement aucune publication « établie par les services de santé américains ou toute autre organisation dont l'expertise est reconnue » qui ait jamais recommandé de pratiquer ces tests de recherche d'anticorps chez les nouveau-nés, sans parler de ce qu'il faudrait faire en cas de test positif ;
- d) et que dans la mesure où le traitement devra être entrepris bien avant que l'on obtienne les résultats des tests de confirmations requis par la FDA, de nombreux enfants qui n'avaient jamais été à risque seront exposés inutilement à un traitement dont les effets toxiques potentiels sont bien connus, et qui ont démontré un impact tératogène et cancérigène dans les études sur les animaux.

Les raisons pour lesquelles les experts, y compris ceux du Centers of Disease Control (CDC) (viii) ne recommandent pas la pratique d'un test de recherche des anticorps chez les nouveau-nés est que les enfants sont porteurs des anticorps transmis par leurs mères, et si la mère est séropositive, alors l'enfant le sera aussi, « **qu'il soit ou non infecté** » (viii). En fait, en fonction des études et en l'absence de tout traitement, seulement 12,9 (ix) à 25% (x) des bébés nés de mères séropositives pour le VIH (et qui seraient donc tous séropositifs eux aussi) seront en fait contaminés. En fait, cette volonté implicite de tester les nouveau-nés n'est rien de plus qu'une façon de s'assurer du statut de leurs mères. Si on voulait vraiment connaître le statut de l'enfant pour le VIH, alors on utiliserait un test de recherche de la « charge virale », comme recommandé par le CDC (xi).

Même s'il n'existe aucune donnée permettant de faire des recommandations au sujet des enfants chez qui le test de dépistage des anticorps est positif, il existe des données provenant du Perinatal HIV-1 Guidelines Working Groupe (PHWG), qui fait des recommandations concernant les femmes dont on sait qu'elles sont séropositives pour le VIH. Spécifiquement, dans le cas d'un enfant né de mères dont on sait qu'elle est séropositive et qu'elle n'a reçu aucun traitement avant l'accouchement, la recommandation du PHWG est que « Un traitement néonatal prophylactique par zidovudine (AZT) devrait être discuté avec la mère et proposé chez le nourrisson. Ce traitement prophylactique par zidovudine devrait être débuté le plus rapidement possible après la naissance, de préférence dans les 6 à 12 heures qui la suivent. » (xii).

Supposons un moment que le sang de l'enfant puisse réellement être utilisé pour évaluer avec fiabilité le statut maternel pour le VIH, il semblerait tout à fait raisonnable d'étendre ces recommandations de traitement

prophylactique aux nourrissons qui sont eux-mêmes séropositifs (dans la mesure où si l'enfant est séropositif on peut supposer que la mère l'est aussi). Toutefois, il est important de noter que ce traitement n'est pas approuvé par la FDA, et que donc son efficacité et son utilité n'ont jamais été démontrées. En fait, le PHWG lui-même reconnaît que cette recommandation n'est fondée sur aucune donnée scientifique : « Il n'existe pas d'étude clinique fiable portant sur l'espèce humaine, et permettant de savoir si la zidovudine administrée uniquement en période néonatale permet d'abaisser le risque de contamination périnatale. » (xii). C'est pour cette raison que les recommandations du PHWG – ainsi que celles édictées par d'autres organisations – incluent une petite note pas très visible en bas de page disant que « Les informations contenues dans ce document peuvent ne pas être approuvées par la FDA, ou peuvent ne pas avoir été approuvées pour un produit ou une indication spécifique décrite dans ce document ». Cela ne serait pas bien grave si les traitements recommandés étaient sans risque, mais ça n'est vraiment pas le cas.

D'après le fabricant de ce produit, « Les patients doivent être informés du fait que les principaux effets toxiques de l'AZT sont la neutropénie et/ou l'anémie... Ils devraient être avertis que si cet impact toxique survient, ils pourront avoir besoin de transfusions... Les patients devraient être informés que les autres effets secondaires de l'AZT incluent des nausées et des vomissements. Les patients devraient aussi s'entendre recommander de contacter leur médecin s'ils présentent une faiblesse musculaire, des difficultés respiratoires, des manifestations d'hépatite ou de pancréatite, ou tout autre effet secondaire inattendu. » (xiii) Le fabricant souligne également que « De rares acidoses lactiques potentiellement mortelles... et de sévères hépatomégalies (gonflement du foie) avec stéatose (dépôts graisseux) ont été rapportés lors de l'utilisation de médicaments tels que l'AZT. » (xiii) Et enfin que « Les conséquences à long terme de l'exposition à l'AZT in utero et pendant la petite enfance sont inconnues. » De nombreuses autres effets secondaires cliniques induits par ce produit sont listés dans le PRD Nurse's Drug Handbook (xiv).

Les mères qui envisagent ce traitement pour leur enfant pourront également souhaiter savoir qu'il a été démontré que l'AZT induisait des malformations (xiii) et des cancers en expérimentation animale (xii, xiii, xv, xvi). D'après les auteurs de l'une de ces études, « A l'âge d'un an, les petits de souris traitées par AZT pendant leur gestation ont présenté un taux significativement et dose-dépendant plus élevé de tumeurs d'origine variée, au niveau des poumons, du foie, et des organes reproducteurs féminins. » (xv) Certains experts estiment que ces données sont sans valeur, dans la mesure où les études n'ont pas constaté un taux plus élevé de tumeurs chez les enfants exposés à l'AZT in utero. Toutefois, il est intéressant de noter que les tumeurs induites par l'AZT étaient retrouvées uniquement « chez les souris sacrifiées après ce qui correspondait à la seconde décade dans l'espèce humaine » (xvi). En d'autres mots, si le même impact doit être constaté chez les humains, nous ne devons pas nous attendre à observer ces tumeurs chez les enfants exposés avant qu'ils aient 20 ans ou plus. Dans la mesure où l'AZT n'a pas été utilisé chez les femmes enceintes avant 1994, nous avons encore un certain nombre d'années à attendre avant de savoir si ça sera le cas.

Les mères devraient également être informées que dans la mesure où l'AZT est conçu pour imiter les molécules utilisées pour fabriquer notre ADN, même une exposition courte (4 heures) chez des guenons en gestation a montré que « l'AZT était incorporé dans le foie, les poumons, le cœur, le squelette, les muscles, le cerveau, et les testicules du fœtus, ainsi que dans le placenta. » (xvii) D'autres études ont retrouvé ce phénomène chez les humains, et ont noté que « l'AZT était incorporé dans l'ADN ... dans environ 70% des échantillons provenant du sang maternel et du sang du cordon. » (xviii) Les auteurs de cette dernière étude précisaient également que ce phénomène était indépendant de la durée du traitement, et qu'il était constaté, tant chez les mères que chez les enfants, avec une exposition à l'AZT aussi courte que 10 jours. Les auteurs concluaient donc, et on les comprend, que « Un impact mutagène de l'AZT est possible chez la majorité des adultes et des enfants. » (xviii) Il est plus que probable que ce puissant impact mutagène de l'AZT est la cause sous-jacente des tumeurs constatées dans les études sur des animaux citées ci-dessus.

Après avoir détaillé les risques iatrogènes associés à ce produit, il est important de noter que la FDA a approuvé l'utilisation de l'AZT pour réduire la prévention de la transmission verticale du VIH lorsqu'il est administré à des femmes dont on sait qu'elles sont séropositives pour le VIH pendant la grossesse (14-34 semaines de gestation), pendant l'accouchement (en intraveineuse) et au nourrisson sous forme de sirop pendant les 6 premières semaines post-partum. Toutefois, il y a une bonne raison pour cela. En effet, il existe des études cliniques de bonne qualité qui ont démontré que cette intervention était réellement efficace pour abaisser la prévalence de la transmission verticale du VIH, lorsqu'elle respectait le protocole détaillé ci-dessus (xix). En d'autres mots, le « bénéfice potentiel » de cette intervention est bien quantifié, statistiquement significatif, et, du point de vue de la FDA, il « est supérieur aux risques potentiels » détaillés ci-dessus.

En revanche, la supposition qu'un traitement de l'enfant uniquement après la naissance pourrait présenter un bénéfice n'est rien de plus qu'une supposition (xx). De plus, la FDA a approuvé le protocole de traitement décrit ci-dessus uniquement chez les femmes dont on savait qu'elles étaient séropositives pour le VIH, de façon confirmée. Toutefois, dans le cas dont nous discutons ici, non seulement on recommandera aux femmes d'accepter pour leur enfant un traitement dont l'intérêt n'est pas démontré, mais en plus elles devront le faire uniquement sur la base d'un test préliminaire « rapide », et en l'absence de tout test de confirmation requis par la FDA et recommandé par le CDC. En effet, il faut attendre jusqu'à 2 semaines pour avoir le résultat de ces tests de confirmation, alors que le traitement de l'enfant doit être débuté dans les 6 à 12 heures qui suivent la naissance.

Recommander un traitement sur la base de tests rapides de dépistage dont le résultat n'est pas confirmé est l'équivalent de débiter une chimiothérapie anticancéreuse sur la base d'une tumeur constatée à la palpation en l'absence de toute biopsie. Cela pourrait éventuellement se justifier si la chimiothérapie était recommandée par un oncologue sur la base de son expérience clinique. Mais dans la circonstance présente, la majorité des obstétriciens n'a aucune expérience clinique en matière de VIH/SIDA. De plus, dans la mesure où la grande majorité des femmes séropositives pour le VIH admises en maternité n'ont aucun symptôme clinique de SIDA (xxi), avoir une telle expérience clinique n'aurait que peu d'intérêt. En conséquence, décider d'un traitement sur la base d'un test rapide non confirmé, et ce dans un tel contexte, n'a aucune valeur. C'est tout particulièrement vrai quand on considère que ces tests rapides ne sont ni conçus pour le dépistage de base du VIH, ni approuvés par la FDA (xxii).

En dépit du fait que la pratique d'utiliser des tests rapides de dépistage pour décider d'un traitement sort clairement de ce qui est approuvé par la FDA, le CDC a cependant fourni des « recommandations » pour l'utilisation des tests rapides (en l'absence de confirmation) dans le cas des femmes qui sont en train d'accoucher. De façon incroyable, d'après ces recommandations, le CDC recommande : « Si le test rapide est positif, le médecin devrait dire à la femme **qu'il est possible qu'elle soit infectée par le VIH**, et que donc son bébé pourrait être exposé au VIH » (xxiii). C'est particulièrement stupéfiant quand on considère que le même document souligne que « Un test de dépistage du VIH devrait être considéré comme positif uniquement après que d'autres tests de dépistage et de confirmation soient également revenus positifs. » (xxiii)

De plus, ces recommandations du CDC soulignent que « La probabilité qu'un test de dépistage positif (comme les tests rapides) indique réellement la présence d'une infection par le VIH est d'autant plus basse que la prévalence du VIH dans la population testée est basse (xxiii). Dans la mesure où on sait parfaitement que la prévalence du VIH chez les femmes enceintes est extrêmement basse (l'estimation faite par le CDC est de 15/1000, soit 0,15%) (xxiv), la signification de cette mise en garde ne doit pas être sous-estimée. Si l'on combine cela avec le fait que les tests rapides ne sont pas approuvés pour le dépistage du VIH en première intention, on ne peut qu'en conclure que le contenu implicite de cette recommandation du CDC a pour objectif de terrifier les femmes en train d'accoucher, afin de les amener à accepter une thérapie sur la base d'informations manifestement fausses. Au contraire de la position prise par le CDC, les fabricants des tests approuvés par la FDA disent que lorsqu'une personne a un test positif, on doit seulement lui dire que le résultat du test indique que leur sang « **pourrait (xxv) contenir des anticorps** contre le VIH » (xxv, xxvi), et que le résultat « **doit être confirmé** par un autre test » (xxv, xxvi).

Il est également important de noter que même si le sang de l'enfant s'avérait positif pour les anticorps du VIH également dans les tests de confirmation, la FDA souligne que « La signification de la constatation d'anticorps du VIH chez une personne asymptomatique est inconnue. » (xxvii) Les fabricants des tests rapides mettent également en garde : « Le risque qu'une personne asymptomatique dont le sérum ou le plasma contient des anticorps développe le SIDA ou une maladie en rapport avec le SIDA est inconnu. » (xxviii) C'est pour cette raison que certains fabricants soulignent que les tests de recherche des anticorps ne doivent pas être utilisés isolément, mais doivent être confrontés au statut clinique, aux antécédents, et aux facteurs de risque de l'individu testé (xxvi). Dans la mesure où on peut s'attendre à ce que la grande majorité des femmes et des enfants qui séjournent en maternité soient asymptomatiques (à savoir sans aucun signe clinique de VIH/SIDA) (xxi), il serait stupide, pour ne pas dire irresponsable, de ne pas prendre en compte ces mises en garde.

Est également préoccupant le fait que la grossesse, tout particulièrement chez les multipares (les femmes qui ont déjà eu plusieurs enfants) peut induire une fausse positivité aux tests de recherche des anticorps du VIH. Certains affirment que les tests plus récents ne présente guère ce problème, mais toutefois, d'après la notice d'utilisation d'un test de dépistage rapide récemment approuvé par la FDA, le test a été démontré faussement positif chez 7% des multipares évaluées (xxix) Cette constatation a de sérieuses implications quand on est amené à faire des recommandations concernant un traitement pour une femme en maternité, en l'absence de tests de confirmation. Il est encore plus inquiétant de savoir que la notion d'utiliser le sang de l'enfant comme moyen de dépister le statut

maternel pour les anticorps du VIH n'a jamais été validé en utilisant des tests rapides. Et enfin, les performances des tests rapides (fiabilité, sensibilité et spécificité) n'ont jamais été évaluées sur le sang de nouveau-nés ; très probablement parce que les tests de recherche des anticorps ne sont pas recommandés en première intention chez les bébés (viii).

Enfin, dans la mesure où il est recommandé de débiter le traitement dans les 6 à 12 heures (xii) qui suivent la naissance, il y aura certainement des pressions pour obtenir les résultats le plus rapidement possible. Heureusement – pour ceux qui sont impatients de traiter des nouveau-nés avec des produits expérimentaux – la FDA a accordé une dérogation à deux des quatre tests rapides actuellement approuvés (xxix, xxx), ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés « sur place » (au contraire des tests qui doivent être effectués dans des laboratoires spécialisés), à savoir par des personnes qui n'ont aucune expérience et aucune pratique en matière de tests diagnostiques. Certes, cela permettra aux services de maternité d'informer les médecins du résultat à temps pour le démarrage du traitement dans les 6 à 12 heures prescrites, mais cela aura un prix. A savoir que, d'après les études évaluant des personnes « non expérimentées » que la FDA a demandé pour accorder la dérogation, on peut s'attendre à ce que 1% (xxx) à 1,5% (xxix) de plus de tous les échantillons négatifs soient faussement positifs. A première vue, ces chiffres semblent relativement faibles. Toutefois, si on se rapporte au projet de loi HB4306, les conséquences en seront importantes.

Après vous avoir expliqué tout cela, je voudrais vous montrer quelles sont les implications spécifiques pour l'état de l'Illinois. Pour ce faire, je vais uniquement utiliser les estimations du CDC à l'échelon national, en tablant sur le fait que l'Illinois rentre dans ces statistiques. En 2000, l'Office of the Inspector General (OIG) du Health Department and Human Services a demandé au CDC de fournir des estimations nationales :

1. de la prévalence globale du VIH chez les femmes enceintes ;
2. du pourcentage de femmes chez qui un test de dépistage du VIH est effectué pendant la grossesse, l'accouchement et après la naissance ;
3. du pourcentage d'enfants contaminés par le VIH dans les programmes de prévention de la transmission verticale du VIH en fonction du moment où le traitement est débuté ;
4. et des estimations sur les interventions cliniques et thérapeutiques qui pourraient abaisser encore le nombre d'enfants contaminés.

D'après les résultats de cette étude, qui ont été publiés en avril 2002 (xxiv), le CDC estimait que 6% de toutes les naissances survenant aux USA survenaient chez des femmes dont le statut pour le VIH était inconnu (ce qui signifie que 94% avaient été testées avant l'accouchement). Il y a actuellement environ 181.000 naissances tous les ans en Illinois (xxxi), ce qui signifie qu'il y aura environ 10.860 naissances chez des mères dont le statut pour le VIH est inconnu (6% de 181.000). Etant donné que le CDC estime qu'environ 0,15% de toutes les femmes enceintes sont séropositives pour le VIH au moment de leur accouchement, cela signifie qu'on peut estimer que, parmi les femmes dont le statut est inconnu, 16 seront séropositives pour le VIH (0,15% de 10.860). Si on prend pour base un taux de transmission de 13 à 25% chez les enfants des mères qui n'ont reçu aucun traitement, on peut estimer qu'au total 2 à 4 des enfants nés de ces 16 femmes seront contaminés. Ce sont ces 16 femmes et leurs enfants qui pourraient théoriquement bénéficier du test obligatoire proposé par le projet HB4306.

Laissons de côté pour le moment le fait qu'il n'existe aucune donnée provenant d'une quelconque étude clinique prouvant qu'on puisse faire quoi que ce soit pour réduire le risque de contamination chez ces 16 enfants exposés, et tablons sur l'hypothèse qu'une telle intervention pourrait réduire de 50% le risque de contamination. Si toutes les mères acceptaient le traitement, cela permettrait d'éviter une à deux infections tous les ans. Tel que c'est dit, on n'imagine pas que quelqu'un de sensé puisse être contre ce projet de loi. Il est toutefois important de souligner à nouveau que ce bénéfice est uniquement théorique, et que le calcul est fondé sur la supposition que 100% des mères dont l'enfant est positif au test rapide acceptent le traitement ; et la probabilité que cela arrive dépend fortement des informations que ces mères et leurs médecins auront reçu avant de prendre une décision.

Si on dit à ces femmes et à ces médecins la vérité sur les interventions recommandées, on peut supposer que très peu d'entre eux seront d'accord pour traiter. En d'autres mots, quelle mère accepterait de soumettre son nouveau-né à un traitement qui :

- a) n'est pas approuvé par la FDA ;
- b) pour lequel un quelconque bénéfice n'a jamais été démontré ;
- c) et dont on sait qu'il peut induire de graves effets secondaires, et qu'il induit des cancers et des malformations chez les animaux de laboratoire ?

Si on dit en plus à cette mère que le test utilisé pour évaluer son statut pour le VIH pourrait parfaitement s'avérer faussement positif après pratique des tests de confirmation, et qu'il n'est pas approuvé par la FDA pour le diagnostic de l'infection par le VIH en première intention, les chances d'obtenir son accord pour un traitement baisseront encore plus. Et plus le taux de mères acceptant un traitement baissera, plus le bénéfice théorique baissera aussi. Par exemple, si seulement 50% des mères acceptent le traitement de leur enfant, on peut espérer éviter une seule contamination, et si seulement 25% des mères acceptent, alors nous n'aurons plus qu'une chance sur deux d'éviter une seule et unique contamination d'enfant.

Si, d'un autre côté, le IDPH et l'équipe de la hot line du VIH décident de ne pas diffuser les informations données dans ce document, voire même disent aux mères dont l'enfant est testé positif au test rapide qu'il a « probablement une infection par le VIH », le taux de mères qui accepteront le traitement sera probablement élevé. Le revers de la médaille est toutefois que plus le taux de mères qui accepteront le traitement augmentera, plus on verra également augmenter le nombre de nourrissons exposés inutilement aux risques liés au traitement à cause d'un test faussement positif. Il est donc important d'évaluer au mieux le nombre de faux positifs auquel on peut s'attendre si le projet de loi HB4306 est effectivement voté, et que le dépistage devient obligatoire.

Tout d'abord, il est important de comprendre que pour trouver les 16 femmes qui sont effectivement séropositives pour le VIH parmi toutes les femmes « dont le statut pour le VIH est inconnu », il faudra tester tous les 10.860 enfants nés de ces femmes « de statut inconnu » au moment de la naissance. On peut effectivement penser que cela permettra bien d'identifier les 16 femmes qui sont réellement séropositives pour le VIH, mais que cela permettra également de retrouver un certain nombre de résultats faussement positifs. Par exemple, si on applique le chiffre de 1 à 1,5% de faux positifs (mettons 1,25% en moyenne) observé par les fabricants chez les « utilisateurs non expérimentés » aux 10.860 enfants qui devront être testés, on peut estimer que 136 résultats positifs (1,25% de 10.860) seront en réalité de faux positifs. En d'autres mots, sur les 152 femmes chez qui le test sera positif (16 vrais positifs et 136 faux positifs), qui pourront s'entendre dire qu'elles sont « probablement infectées », les tests de confirmation montreront au bout du compte que la grande majorité d'entre elles (136, soit 90%) ne le sont pas.

Si on suppose que toutes ces mères ont accepté que leur enfant soit traité, le prix que nous devons payer pour éviter théoriquement 1 à 2 infections annuelles chez les enfants (grâce au traitement des 16 enfants réellement exposés) sera d'exposer inutilement 136 enfants pour qui le test était faussement positif aux risques liés au traitement. Si seulement 25% des mères acceptent le traitement, alors le prix à payer pour avoir une chance sur deux d'éviter une seule et unique infection sera d'exposer inutilement 34 enfants. En d'autres mots, dans l'espoir d'éviter de contaminer un seul enfant, on exposera au moins 68 autres enfants aux risques du traitement. Et en définitif, quel que soit le pourcentage de mères qui accepteront le traitement, les 136 femmes chez qui le test s'avèrera faussement positif se seront entendu dire qu'elles sont susceptibles d'être infectées par le VIH. Alors que le CDC reconnaît que « La gravité de l'impact psychologique d'un tel test est évident » (xxiii), les fabricants d'un test de recherche des anticorps utilisé pour la confirmation dit succinctement : « Les implications psychosociales et médicales d'un résultat faussement positif à un test de recherche des anticorps peuvent être dévastatrices. » (xxxii)

On doit souligner que les calculs effectués ci-dessus supposent que tous les services de maternité utilisent des tests rapides sur place afin d'abaisser les délais. En fait, de nombreux services hospitaliers ont un laboratoire où travaille un personnel qualifié, et le taux de faux positif en pareil cas pourrait être nettement plus bas. Mais d'un autre côté, ces calculs n'ont pas pris en compte les 7% de faux positifs observés chez les multipares, et mentionné ci-dessus. En d'autres mots, même si ces tests sont utilisés dans un laboratoire disposant d'un personnel expérimenté, on peut s'attendre à encore plus de faux positif que ce qui a été calculé ci-dessus. D'après un rapport récent du CDC (National Vital Statistics Report) (xxxiii), 60% de toutes les naissances aux USA surviennent chez des multipares. Rien que ce facteur, appliqué aux 10.860 femmes qui seraient testés tous les ans dans l'Illinois, serait à l'origine de 456 faux positifs (xxxiv). Une étude financée par le CDC a suggéré de façon encourageante que le taux de tests rapides faussement positifs pourrait être significativement abaissé s'il était répété immédiatement sur tous les échantillons positifs (xxxv) ; tout au moins lorsque le sang vient directement de la mère. Le fait que ce soit ou non également le cas lorsque les mères sont testées via le sang de leur enfant est inconnu.

Si on veut voir les choses du bon côté, dans la mesure où des tests de confirmation seront effectués chez tous les nourrissons testés positifs avec le test rapide, la plupart des mères à qui on aura dit à tort qu'elles « sont susceptibles d'être contaminées par le VIH » n'auront à en subir l'impact dévastateur que pendant une semaine ou deux (jusqu'à ce que les résultats des tests de confirmation soient revenus négatifs). Toutefois, bon nombre de ces femmes diagnostiquées à tort comme étant séropositives devront attendre bien plus longtemps avant d'apprendre qu'elles ne sont pas contaminées. La raison de ce fait est que la plupart des personnes qui ont un test faussement

positif (par exemple un test rapide) auront un résultat « indéterminé » aux tests de confirmation, et que la situation ne sera totalement éclaircie qu'après répétition de tests donnant un résultat négatif, effectués 1 à 3 mois plus tard (xxxvi). D'après la notice d'utilisation d'un test de confirmation approuvé par la FDA, plus de la moitié des personnes appartenant à une population à risque faible (comme par exemple les donneurs de sang et les femmes enceintes) et qui sont séropositives à un premier test de dépistage seront dans ce cas (xxxii).

De la même façon, bon nombre des nourrissons qui seront inutilement traités sur la base d'un test faussement négatif ne seront exposés aux risques du traitement que pendant une semaine ou deux. Mais ceux chez qui les tests de confirmation seront indéterminés pourront subir le traitement pendant la durée totale des 6 semaines. Quoiqu'il en soit, étant donné que les études mentionnées ci-dessus ont constaté un large éventail d'effets mutagéniques induits par l'AZT (xviii) dans les tissus de fœtus de singe après seulement 4 heures d'exposition (xvii), et dans le sang du cordon des nouveau-nés humains après seulement 10 jours d'exposition (xviii), je ne pense pas que cela sera d'un grand réconfort pour les mères qui ont accepté que leur enfant soit traité sur la base d'un résultat faussement positif à un test rapide de dépistage.

Il est également important de noter que dans la mesure où l'allaitement est déconseillé à toutes les mères séropositives pour le VIH, les enfants qui ont un test faussement positif, ainsi que leurs mères, se verront dénier inutilement les avantages physiologiques et psychologiques d'un démarrage rapide de l'allaitement, parfois pour des mois (les mères dont les tests de confirmation sont indéterminés se verront très probablement déconseiller l'allaitement jusqu'à ce qu'on soit sûr que les tests sont négatifs). C'est particulièrement tragique si on considère que les mères de ces enfants devront également affronter le choc psychologique de la sentence de mort qui leur a été assénée peu de temps après leur accouchement. Savoir que leur nouveau-né est susceptible de subir le même sort ne peut qu'augmenter leur détresse au-delà de tout ce qu'on peut imaginer. De plus, et dans la mesure où les faux positifs sont plus nombreux chez les multipares, la plupart de ces femmes devront également affronter le fait qu'il y a 25% de chances pour que leurs autres enfants meurent également du SIDA. Et les pères de ces enfants auront à affronter le fait qu'il est possible qu'ils soient également contaminés, au moins tant que les résultats des tests ne leur démontreront pas le contraire.

Au total, bien qu'il soit bien intentionné, les bénéfices potentiels qui peuvent résulter de la mise en application du projet de loi HB4306 sont totalement théoriques, et ils n'ont même pas été décrits, tout au moins pour autant qu'on le sache actuellement. En revanche, les méfaits potentiels qui pourront résulter de la mise en application de cette législation sont bien réels, tout particulièrement pour les enfants que cette législation avait pour objectif de protéger. Comme décrit ci-dessus, cette législation pourrait bien avoir pour résultat l'exposition inutile de peut-être une centaine d'enfants ou plus tous les ans à un traitement dont les effets secondaires graves sont bien connus, et dont on a démontré qu'il induisait des mutations de l'ADN humain et des cancers chez les animaux. Tous ces enfants se verront très probablement dénier inutilement les avantages physiologiques et psychologiques de l'allaitement pendant au moins une semaine ou deux, et dans de nombreux cas pendant plusieurs mois.

Si les mères de ces enfants chez qui le test était faussement positif ne seront pas exposés aux risques d'un traitement, elles seront inutilement soumises à un stress psychologique d'une intensité inimaginable, quand elles s'entendront dire à tort qu'elles sont susceptibles d'être infectées par un virus mortel ; et ce dans les heures qui suivent l'un des événements les plus importants de leur vie. Heureusement, la joie d'apprendre qu'en définitive elles sont séronégatives pourra réparer au moins en partie certains des dommages psychologiques causés à ces femmes par l'annonce d'un résultat faussement positif.

En conclusion, l'objectif des services s'occupant de la santé publique devrait être de promouvoir des actions dont on peut espérer qu'elles feront plus de bien que de mal. Dans le cas présent, toutefois, il n'existe aucun bénéfice connu au fait de traiter les enfants nés de mères séropositives pour le VIH. En d'autres mots, on n'a aucune donnée sur le bien qui peut sortir d'une telle intervention, et donc tout mal dont le niveau est supérieur à « inconnu » devrait être considéré comme suffisant pour que cette intervention se voie disqualifiée comme ne présentant aucune valeur sur le plan de la santé publique ou individuelle. En d'autres mots, même si le dépistage obligatoire proposé par le projet HB4306 avait pour résultat le traitement inutile d'un seul enfant, ou le stress psychologique inutile d'une seule mère, cela suffirait à la rendre injustifiable. Savoir qu'en fait le dépistage obligatoire proposé par ce projet induira tous les ans des dizaines, voire des centaines de cas tragiques de ce genre, pourra heureusement amener les législateurs de l'Illinois à abandonner ce projet de loi le plus rapidement possible.

- I.¹ Hsu YR, Ferguson B, Narachi M, Richards RM, Stabinsky Y, Alton NK, Stebbing N, Arakawa T. Structure and activity of recombinant human interferon-gamma analogs. *J Interferon Res* 1986; 6:663-70.
- II.¹ FDA. Interferon alfacon-1 Product Approval Information - Licensing Action available at www.fda.gov/cder/biologics/products/ifnamg100697.htm.
- III.¹ Richards RM, et al. Method for reducing carryover contamination in an amplification procedure. US Patent 5,427,929 June 27, 1995; US Patent 5,650,302 July 22, 1997; US Patent 5,876,976 March 2, 1999; US Patent 6,037,152; March 14, 2000. Richards RM. Diagnostic kits for detection of target nucleic acid sequences. US Patent 5,863,732 January 26, 1999. Richards RM. Enzymatic synthesis of oligonucleotides. US Patent 5,645,987 July 8, 1997; US Patent 5,650,271 July 22, 1997. Richards RM and Jones TJ, Method and reagents for detecting nucleic acid sequences. Australian Patent 220108 January 12, 1990.
- IV.¹ **HB4306 introduced.**
- V.¹ Public Act 93-0566
- VI.¹ With the exception of written objection on religious grounds.
- VII.¹ **HB4306 amended.**
- VIII.¹ CDC. *Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral and Revised Recommendations for HIV Screening of Pregnant Women*. MMWR 2001; 50(No. RR-19): [inclusive page numbers].
- IX.¹ European Collaborative Group. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. European Collaborative Study. *Lancet* 1991; **337**: 253-60.
- X.¹ Connor EM, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1173-80.
- XI.¹ The so-called viral load tests refer to tests that seek to detect a small fragment of the genetic code for HIV through the use of nucleic acid amplification technologies. Although the FDA required package inserts for all of these test explicitly warn that they are not intended for use in diagnosing infection with HIV, the CDC has nonetheless recommended their use for this purpose in the case of infants (see endnote **Error! Bookmark not defined.**).
- XII.¹ US Department of Public Health. *The Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transimission in the United States*. November 17, 2005.
- XIII.¹ GlaxoSmithKline. Package insert for RETROVIR® (Zidovudine). Available at http://us.gsk.com/products/assets/us_retrovir.pdf
- XIV.¹ The following is taken from the 2001 edition of the PDR® Nurse's Drug Handbook™: Zidovudine (Azidothymidine, AZT). **Side Effects:** *Hematological:* Anemia (severe), granulocytopenia. *Body as a whole:* Headache, asthenia, fever, diaphoresis, malaise, body odor, chills, edema of the lip, flu-like syndrome, hyperalgesia, abdominal/chest/back pain, lymphadenopathy. *Gastro Intestinal:* Nausea, GI pain, diarrhea, anorexia, vomiting, dyspepsia, constipation, dysphagia, edema of the tongue, eructation, flatulence, bleeding gums, mouth ulcers, **rectal hemorrhage**. *Central Nervous System:* Somnolence, dizziness, paresthesia, insomnia, anxiety, confusion, emotional lability, depression, nervousness, vertigo, loss of mental acuity. *Cardiovascular:* Vasodilation, syncope, vasculitis (rare). *Musculoskeletal:* Myalgia, myopathy, myositis, arthralgia, tremor, twitch, muscle spasm. *Respiratory:* Dyspnea, cough, epistaxis, rhinitis, pharyngitis, sinusitis, hoarseness. *Dermatologic:* Rash, pruritus, urticaria, acne, pigmentation changes of the skin and nails. *Urinary:* Dysuria, polyuria, urinary hesitancy or frequency. *Other:* Amblyopia, hearing loss, photophobia, **severe hepatomegaly with steatosis**, lactic acidosis, changes in taste perception, hepatitis, pancreatitis, hypersensitivity reactions, including **anaphylaxis**, hyperbilirubinemia (rare), **seizures**.
- XV.¹ Olivero OA, et al. Transplacental effects of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**: 1602-8.
- XVI.¹ Hanson IC, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; **20**: 463-7.
- XVII.¹ Poirier MC, et al. Incorporation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) into fetal DNA and fetal tissue distribution of drug after infusion of pregnant late-term rhesus macaques with a human-equivalent AZT dose. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; **22**: 477-83.
- XVIII.¹ Olivero OA, et al. Incorporation of zidovudine into cord blood DNA of infants and peripheral blood DNA of their HIV-1-positive mothers. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **918**: 262-8.
- XIX.¹ Connor EM, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; **331**(18): 1173-80.
- XX.¹ Some have argued that there may be a benefit to such treatment based on the results of an epidemiological study conducted in New York (Wade NA, et al. *N Engl J Med* 1998; **339**:1409-14), which suggested substantially lower transmission rates among children who in the course of routine practice received AZT shortly after birth as compared to those who received no treatment whatsoever. However, while the results of such studies may reveal correlations, they cannot be used to declare causal links between factors, and it is for this reason that the FDA will not accept data from such studies in support of product approval. It is also for this reason that the authors of this study explicitly state their results, "suggest that there are reductions in the rates of perinatal transmission of HIV even with the use of abbreviated regimens that are begun ... in the first 48 hours of life" (*emphasis mine*). Investigators from the CDC have commented on this data suggesting that the treatment difference in this study may well be due to artificially high transmission rates in untreated children as opposed to beneficially low transmission rates in those who were treated (Fiscus, SA and Schoenbach VJ. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1040-43). A similar study conducted on infants in North Carolina (Fiscus SA, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2002; **21**: 664-8) uncovered no evidence suggesting a possible benefit to children treated after

birth. In fact, for infants who were treated in the first 48 hours of life in this study, the overall transmission rate was found to be 42.9%, which is notably higher than what would be expected in the absence of any treatment whatsoever. Taken in isolation, the results of this study suggest that treatment might actually increase the number of infants that will become infected.

- XXI.¹ The reason why the majority of women in maternity wards can be expected to be without symptoms of AIDS is that a) the vast majority are not HIV positive in the first place, and b) since it takes on average about ten years from the time a person tests positive for antibodies to HIV to manifest symptoms of AIDS, only a small fraction of even the HIV positive women in maternity wards can be expected to have symptoms at any given time.
- XXII.¹ Screening tests such as rapid tests seek to detect *antibodies* to HIV in order to *aid* in the diagnosis of *infection* with HIV. However, because these tests are designed to be very sensitive, they are known to produce many false positive results, particularly in low risk groups such as blood donors and pregnant women. For this reason, the manufacturers of all of these test, along with the FDA and CDC, recommend that all samples that test positive on screening tests be subjected to supplemental testing before telling a patient they are positive for *antibodies* to HIV. According to CDC recommendations, persons with *antibodies* to HIV should be considered *infected* with HIV. The manufacturers of these tests, however, make no such claim. On the contrary, most of them emphasize that the significance of *antibodies* to HIV in healthy persons, even if confirmed, is *unknown*.
- XXIII.¹ CDC. *Rapid HIV Antibody Testing During Labor and Delivery for Women of Unknown HIV Status: A Practical Guide and Model Protocol*. January 20, 2004.
- XXIV.¹ Department of Health and Human Services: Office of Inspector General. *Reducing Obstetrician Barriers to Offering HIV testing*. April 2002 (OEI-05-01-00260).
- XXV.¹ Bio-Rad. Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test: Subject Information Notice.
- XXVI.¹ Medmira. Reveal™ Rapid HIV-1 Antibody Test: Subject Information Brochure.
- XXVII.¹ Suzan Cruzan. FDA News Release April 30, 1987; P87-11.
- XXVIII.¹ Cambridge Biotech Corp., Rockville MD. Package Insert for HIV-1 Western Blot. US License No. 1063. June 2, 1998.
- XXIX.¹ OraSure Technologies, Inc. Package insert for OraQuick® ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody Test.
- XXX.¹ Trinity biotech. Package insert for Uni-Gold™ Recombigen® HIV test.
- XXXI.¹ According to the Illinois Department of Public Health, there were 180,665 births in Illinois for year 2004.
- XXXII.¹ Epitope, Inc., Beaverton, OR. Package Insert for HIV-1 Western Blot Kit. US License No. 1133, March 20, 1991.
Epitope, Inc., Beaverton, OR. Package Insert for OraSure[R] HIV-1 Western Blot Kit. US License No. 1133, January 10, 1996.
- XXXIII.¹ CDC. Births: Preliminary Data for 2003. *National Vital Statistics Reports* November 23, 2004; Vol. 53, No. 9.
- XXXIV.¹ $10,860 \times 0.6 \times 0.07 = 456$.
- XXXV.¹ Bulterys M, et al. Rapid HIV-1 testing during labor. *JAMA* 2004; **292**: 219-23.
- XXXVI.¹ An indeterminate supplemental test result may represent an incomplete antibody response in persons who have been recently exposed to HIV. Since it may take 1-3 months to develop a full antibody response in such cases, the only way to rule out infection is to repeat the test on a sample taken at that time. If the follow-up sample also tests indeterminate or negative, the patient can then be told they are not infected.