



Interruption des essais cliniques du gel de sulfate de cellulose Document de fond à l'intention des militants

*** Nous regrettons que des liens dans ce document ne sont disponibles qu'en anglais.*

Depuis la clôture des essais cliniques du gel de sulfate de cellulose (SC), la Global Campaign for Microbicides (GCM) et le African Microbicides Advocacy Group (AMAG) répertorient les questions des militants sur le sujet et tentent d'obtenir des réponses auprès des chercheurs, promoteurs, spécialistes des microbicides et sources publiques d'information. Notre document est une synthèse des renseignements qu'ils ont recueillis au 5 février 2007. Si vous n'y trouvez pas réponse à vos questions, communiquez avec nous par courriel <info@globalcampaign.org> et nous ferons de notre mieux pour vous aider. La version la plus récente de ce document en évolution est disponible sur le site Web www.global-campaign.org.

Pourquoi a-t-on mis fin aux essais cliniques du gel de sulfate de cellulose?

Deux organismes menaient des essais cliniques distincts de phase III qui portaient sur le même microbicide, le gel de sulfate de cellulose, aussi appelé Ushercell. CONRAD, un organisme de recherche en santé génésique, avait recruté des femmes au Bénin, en Inde, en Afrique du Sud et en Ouganda. L'organisme Family Health International (FHI), pour sa part, menait un essai dans deux villes du Nigeria. Ces groupes de recherche sans but lucratif ont pour mission d'améliorer la santé des habitants des pays en développement.

CONRAD a interrompu l'essai de phase III à la lumière des recommandations d'un comité indépendant de surveillance des essais*. Après avoir étudié les données préliminaires de l'essai du gel de SC, les membres du comité ont conclu que le produit pouvait augmenter le risque d'infection à VIH chez les participantes. Le comité de surveillance de FHI a étudié les données de l'essai nigérian sans déceler de risques. Avant de lancer les essais, les équipes de chercheurs avaient collaboré avec le comité de surveillance à l'établissement des règles d'interruption des

* Chaque essai clinique de microbicides est orienté par un comité de surveillance des essais, aussi appelé « comité de surveillance de la sécurité des données ». Ce comité est chargé de protéger la sécurité des participants et de recommander aux chercheurs principaux et aux promoteurs l'arrêt d'un essai en cas de risques pour la santé des sujets. Ce comité, composé de spécialistes du domaine de la statistique, de la médecine, des essais cliniques et des enjeux communautaires, se réunit régulièrement pour étudier les données complètes de l'essai (ses membres sont les seuls à savoir quels participants reçoivent un placebo ou le produit à l'étude).

La composition et les attributions (cadre de travail) du comité de surveillance font partie du plan d'étude qui est approuvé par la commission d'examen du promoteur dans les pays où se déroule l'essai.

essais, c'est-à-dire en présence de données probantes sur l'efficacité du produit ou d'une atteinte possible à la santé des participantes. À la lumière des conclusions de l'essai CONRAD, le comité de FHI a décidé, à titre de mesure préventive, de mettre fin à l'essai clinique au Nigeria malgré l'absence de danger.

Combien de cas de séroconversion ont-ils été recensés durant les essais de phase III?

Trente-cinq femmes sont devenues séropositives avant que CONRAD ne mette fin à son essai clinique. Ces femmes appartenaient tant au groupe expérimental qu'au groupe témoin, bien qu'on ignore dans quelle proportion. L'analyse définitive des résultats pourrait révéler des cas additionnels de séroconversion. Le comité de surveillance de l'essai CONRAD a étudié les données recueillies pour 1 333 participantes. Au Nigeria, les chercheurs ont recensé 21 cas de séroconversion parmi les 1 644 participantes (tous groupes confondus).

Bien que chaque cas d'infection soit une tragédie, il ne faut pas oublier que ces essais ont été menés dans des pays et des communautés durement touchés par l'épidémie de VIH. En Afrique du Sud, par exemple, 48 p. 100 des femmes volontaires n'ont pas pu participer à l'essai puisqu'elles étaient déjà séropositives. En Ouganda, le taux était de 32 p. 100. Il est donc important de placer chaque cas d'infection diagnostiqué durant les essais dans le contexte d'une véritable pandémie.

N'est-ce pas le même sort qu'ont subi les essais du N-9?

Le nonoxynol-9 (N-9) est l'ingrédient actif des spermicides en vente libre qui servent de moyen de contraception depuis les années 1950. Trente ans plus tard, les chercheurs ont découvert que le N-9 tuait également le VIH et ont entrepris d'étudier l'efficacité et l'innocuité des spermicides à base de N-9 utilisés comme microbicides. En juillet 2000, les données d'un vaste essai de phase III ont démontré que, dans les cas d'utilisation fréquente, même un gel à faible teneur en N-9 pouvait irriter suffisamment les muqueuses vaginales pour accroître le risque d'infection à VIH chez les femmes. Toutes les recherches sur le N-9 en tant que microbicide ont été interrompues et le produit ne sert plus dans les cas de risque élevé d'infection à VIH.

Cela dit, les essais de phase III du N-9 sont différents des essais du gel SC. D'abord, les essais du N-9 avaient donné des résultats mixtes : certains portaient à conclure à une augmentation du risque d'infection et d'autres, à un effet de protection relative contre le VIH. Par contre, aucune des données sur le gel de SC ne suggérait une augmentation du risque d'infection.

Ensuite, l'utilisation des spermicides à base de N-9 était déjà répandue. Avant 2000, d'aucuns croyaient que le N-9 conférait une certaine protection contre le VIH – vu la destruction du VIH par le N-9 en laboratoire – et en vantaient les mérites comme méthode de prévention. Il devenait donc essentiel d'obtenir la preuve scientifique de l'efficacité du N-9 en tant que microbicide. Par conséquent, les règles du plan d'essai ne prévoyaient un arrêt précoce qu'en cas de données probantes en faveur du produit ou contre son utilisation.

Le gel de SC, pour sa part, est un nouveau produit qui n'est accessible qu'aux chercheurs et aux participants aux essais cliniques. Les règles du plan d'essai prescrivaient donc l'arrêt des travaux dès l'apparition d'un effet négatif. Tous les essais de microbicides sont régis par ces mêmes règles afin d'éviter de mettre en danger la santé des participants.

C'est une approche qui privilégie la réduction des risques pour les sujets des essais.

Pourquoi a-t-on mené les essais de phase III du gel de sulfate de cellulose si son innocuité n'était pas assurée?

Les chercheurs ont étudié attentivement les données de 11 études du SC menées avant le lancement des essais de phase III. Il s'agissait d'études africaines, indiennes, états-uniennes et européennes. Aucune d'elles ne soulevait de questions concernant l'innocuité du SC, et encore bien moins de preuves de lésions vaginales comme celles causées par le Nonoxynol-9. La protection contre le VIH que confère le gel de SC est différente de celle offerte par le N-9, et le SC semblait avoir un bon profil d'innocuité.

Cependant, l'évaluation de l'innocuité des microbicides expérimentaux est une science en évolution. À mesure que seront publiées les conclusions des études sur l'efficacité des produits, les chercheurs seront mieux en mesure de prédire les risques possibles. Ils sauront quels tests de laboratoire et tests sur les animaux sont de bons indicateurs de l'effet des produits sur l'être humain. Pour vous renseigner sur l'évaluation de l'efficacité, consultez le mémoire de la GCM, intitulé *Evaluating Microbicide Safety*, que vous pouvez télécharger du site www.globalcampaign.org/cellulose-sulfate.htm.

Les essais de CONRAD et de FHI ont-ils révélé d'autres effets néfastes du gel de sulfate de cellulose?

Les *données préliminaires* n'ont pas révélé de différence entre le groupe expérimental (gel de SC) et le groupe témoin (gel de texture identique à l'autre, mais sans SC). Le taux d'effets indésirables bénins (p. ex., irritation ou douleurs vaginales mineures) qui aurait pu être associé à l'utilisation du gel était le même dans les deux groupes. De plus, aucun effet indésirable grave n'avait été signalé. Enfin, le taux d'infections transmissibles sexuellement (exception faite du VIH) était le même dans le groupe témoin et le groupe expérimental.

Pourquoi les résultats des essais de CONRAD et de FHI sont-ils différents?

Personne ne peut encore répondre à cette question. Les chercheurs devront attendre que toutes les données finales soient analysées avant de pouvoir se prononcer. Qui est plus, les conclusions préliminaires de l'essai FHI sont fondées sur une quantité limitée de données et pourraient changer une fois que toutes les participantes auront subi le test de dépistage pour savoir si elles ont contracté l'infection à VIH.

Les deux essais cliniques suivaient essentiellement le même plan de recherche. Les chercheurs ont vérifié deux fois plutôt qu'une les dossiers pour déceler toute différence méthodologique, par exemple des problèmes au plan de la randomisation. Ils n'ont encore rien trouvé qui pourrait répondre à la question, mais n'ont pas abandonné leur enquête.

Les chercheurs se retiennent d'avancer des hypothèses avant d'en savoir davantage. Il faudra probablement plusieurs mois avant qu'ils puissent publier les conclusions de leur analyse.

La différence entre les taux d'infection et les résultats des essais peut-elle résulter de différences sur le plan des comportements à risque et des populations participant aux essais?

Les chercheurs se penchent déjà sur la question. Il est certainement possible qu'un examen plus poussé des données permette de dégager certaines tendances, mais seule l'analyse approfondie des résultats permettra d'en tirer des conclusions. Même si ces différences avaient une certaine importance, cela ne changerait en rien le problème. Un microbicide efficace et sécuritaire doit pouvoir être utilisé par n'importe quelle femme, peu importe la fréquence de ses relations sexuelles ou le nombre de ses partenaires.

Qu'en est-il des participantes aux essais cliniques du gel de SC?

Les équipes de recherche communiquent présentement avec toutes les femmes inscrites aux essais de CONRAD et de FHI pour leur demander de se présenter aux cliniques afin que le personnel puisse leur expliquer la situation et répondre à leurs questions. Lors de ces rendez-vous, les équipes de recherche recueilleront le gel non utilisé et fourniront du counselling, des tests de dépistage du VIH et d'autres infections transmissibles sexuellement, des tests de grossesse et l'aiguillage vers les soins médicaux nécessaires. Les cliniques resteront ouvertes pendant au moins deux mois afin que toutes les participantes aient accès à ces services, et que le personnel puisse terminer le suivi des essais et la surveillance de l'innocuité. Les équipes prévoient également assurer un suivi à plus long terme auprès des femmes qui ont contracté l'infection à VIH durant les essais (voir plus loin).

Qu'en est-il des femmes qui sont devenues séropositives?

Avant le début des essais, leurs promoteurs ont conclu des ententes avec les fournisseurs locaux de soins aux personnes atteintes du VIH-sida. Ces ententes avaient pour but de garantir des soins et des traitements continus, y compris des antirétroviraux, le cas échéant, à toute femme qui contracterait l'infection à VIH durant les essais.

Le FHI, les chercheurs locaux et des représentants communautaires ont répertorié les établissements qui offrent des services psychologiques, sociaux et médicaux dans le domaine du VIH-sida. Les participantes infectées auront droit à ces services. Les chercheurs ont conclu des ententes avec le Lagos pour assurer les soins aux femmes infectées durant les essais, avec l'appui du Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) du président états-unien et du Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. Puisque ces programmes ne sont pas offerts à Port-Harcourt, les participantes séropositives seront soignées dans des centres du VIH-sida fortement subventionnés par le gouvernement nigérian. L'équipe de CONRAD, pour sa part, a aussi établi une collaboration avec des organismes locaux de chaque centre, qui soigneront les femmes devenues séropositives durant l'essai. Ces femmes auront droit à des soins de santé adéquats, y compris aux antirétroviraux nécessaires.

Peu importe la nature des essais cliniques visant la prévention du VIH, certains participants finissent par contracter l'infection à VIH malgré l'intensité des services de counselling, de soutien et de prévention dont ils disposent pour réduire leurs risques (voir plus loin). Il est essentiel de fournir à ces personnes les soins dont elles ont besoin, que les résultats des essais soient positifs, négatifs ou neutres.

Y a-t-il des cas de séroconversion dans tous les centres?

Il y a eu des cas au Bénin, au Nigeria, en Afrique du Sud et en Ouganda. En ce qui concerne les deux centres indiens, aucun cas n'avait été recensé lors de l'examen mené par le comité de

surveillance des essais. Un des centres indiens n'a commencé sa campagne de recrutement qu'en septembre 2006.

Quelles mesures a-t-on prises pour aider les femmes à se protéger durant les essais?

Les équipes de tous les centres ont pris des mesures exhaustives pour aider les femmes à comprendre qu'elles ne pouvaient pas compter sur le seul produit à l'étude pour se protéger contre le VIH. Toutes les participantes ont franchi les étapes menant au consentement éclairé dans leur langue. Le personnel a réitéré les messages importants à chaque rendez-vous, notamment que le produit à l'essai ne pouvait pas les protéger, que la moitié des participantes recevaient un placebo sans effet, et que les volontaires pouvaient se retirer de l'essai n'importe quand. Toutes les femmes bénéficiaient de counselling sur la prévention du VIH, de condoms gratuits et de services diagnostiques et médicaux en temps opportun pour toute infection transmissible sexuellement qui se soigne.

Quand ont commencé les essais du gel de SC? Combien de temps avaient-ils duré avant qu'on y mette fin?

Le recrutement pour l'essai de CONRAD a commencé en juillet 2005. L'analyse préliminaire portait sur 1 333 femmes. L'essai a été interrompu à peu près à mi-parcours. Le recrutement des volontaires de l'essai clinique mené par FHI au Nigeria a commencé en décembre 2004. Le nombre total de participantes s'élevait à 1 644. L'équipe prévoit avoir terminé le suivi auprès de toutes les participantes inscrites à la fin d'octobre ou au début de novembre 2007.

S'agissait-il du premier examen effectué par les comités de surveillance des essais?

Il s'agissait du premier examen pour l'essai de CONRAD. En ce qui concerne l'essai de FHI, le comité avait effectué un premier examen de l'essai nigérian le 5 septembre 2006. L'examen n'avait relevé aucun problème lié à l'innocuité et l'essai s'était poursuivi.

Un comité indépendant de surveillance a-t-il examiné les données préliminaires des trois autres essais d'efficacité?

Le produit PRO 2000 fait présentement l'objet de deux essais d'efficacité distincts. Le Microbicide Development Programme (MDP) mène un essai dans quatre pays africains. Le comité de surveillance de cet essai a étudié les données préliminaires le 10 janvier 2007 sans rien trouver qui justifierait l'arrêt des travaux.

Un autre essai clinique, parrainé par le Microbicides Trial Network (MTN), porte sur le PRO 2000 et BufferGel. Le comité de surveillance de l'essai a effectué son troisième examen des données en octobre 2006 et n'a relevé aucune question liée à l'innocuité des produits.

L'essai de Carraguard du Population Council doit se terminer en mars. L'équipe compte publier ses conclusions à la fin de 2007. Le comité de surveillance de l'essai a effectué trois examens, dont le dernier en septembre 2006, sans mettre fin à l'essai.

Quelles sont les prochaines étapes et quand aurons-nous plus d'information sur l'analyse des résultats?

À l'heure actuelle, les chercheurs se consacrent à la notification des participantes pour s'assurer qu'elles reçoivent les soins et les conseils nécessaires. Ils tentent aussi d'aviser l'ensemble des intervenants de la décision de mettre fin aux essais, et de répondre à leurs questions et à leurs préoccupations. Il faudra quatre à six mois pour analyser et interpréter la quantité astronomique de données recueillie durant les essais. Nous, de la Global Campaign for Microbicides, continuerons à tenter de répondre aux questions des militants et de favoriser le dialogue et les débats sur la question. Nous espérons pouvoir collaborer avec nos partenaires à l'établissement d'un plan de lobbying qui mette l'accent sur les droits des participants, favorise la transparence de l'appareil scientifique et incite à une réflexion scientifique poussée.