

# Les Résultats finaux des essais de CONRAD et de FHI sur le sulfate de cellulose (SC)

## Messages clé

- L'analyse des résultats des essais de Phase III menés par CONRAD et FHI sur le sulfate de cellulose (SC) montre qu'il n'y a aucune différence statistique, en termes de tolérance et d'efficacité, entre chacun des bras d'études qui a reçu du SC et chacun de ceux qui a reçu du placebo, ceci, bien qu'il y ait eu plus de séroconversions dans le bras de l'essai CONRAD ayant reçu le produit actif. D'une manière générale, ces données confirment que le sulfate de cellulose n'est pas efficace contre le VIH.
- Étant donné le nombre relativement faible de femmes ayant été contaminées au cours de l'essai CONRAD, les différences entre les femmes ayant utilisé du SC et celles ayant utilisé du placebo pourraient être dues au hasard. Cependant, simultanément aux analyses per protocole préliminaires de l'essai CONRAD, ces résultats indiquent que l'usage du SC accroît peut-être la vulnérabilité des femmes au VIH.
- La sécurité des personnes qui participent aux essais de prévention est la priorité des priorités pour les chercheurs, les organismes bailleurs et les donateurs. Chaque participante reçoit des soins médicaux, des conseils en prévention et des préservatifs gratuits au cours de l'essai. Les femmes qui sont contaminées en cours d'essai, en dépit de ces stratégies de réduction des risques, sont prises en charge pour le VIH, avec des antirétroviraux si nécessaire.
- La recherche d'un nouveau produit est souvent un long processus qui relève du défi. Habituellement, seul un produit sur cinq, parvenu aux phases d'étude de grande envergure de son efficacité, finit par arriver sur le marché. Avec une épidémie globale aussi dévastatrice que celle du sida, il est essentiel de poursuivre les recherches sur diverses méthodes de prévention, en particulier celles qui élargissent le choix des femmes en matière de prévention du VIH.
- Ces études ont été menées dans des pays et des communautés sévèrement touchés par l'épidémie de sida. En Afrique du Sud, par exemple, 50 pour cent des femmes qui se sont portées volontaires pour participer à l'essai de CONRAD n'ont pas pu être recrutées parce qu'elles étaient séropositives à la visite initiale. En Ouganda, ce taux était de 32 pour cent à la visite initiale. Chaque nouvelle contamination qui s'est produite en cours d'essai doit être prise en compte dans ce contexte d'épidémie réellement dévastatrice.

## Questions et réponses

### Qu'est ce que le sulfate de cellulose, également appelé Ushercell?

Le sulfate de cellulose est un composé à base de coton sous forme de gel clair. Des tests effectués en laboratoire avaient amené les chercheurs à considérer qu'il pouvait gêner le fonctionnement du VIH au moment où celui-ci pénétrait l'organisme.

### Qui a mené les essais ?

CONRAD a financé un essai dans quatre pays, avec de l'argent provenant de USAID et de la Fondation Bill et Melinda Gates. CONRAD est un organisme de recherche sur la santé de la reproduction, intégré à un programme de la Eastern Virginia Medical School. Cet essai a été mené en Afrique du Sud, au Bénin, en Ouganda et en Inde, dans des établissements de recherche ayant signé un contrat avec CONRAD.

Family Health International a mené un autre essai de Phase III sur le sulfate de cellulose sur deux sites au Nigeria. Cet essai a été conçu en collaboration avec le Teaching Hospital de Port Harcourt,



et la Faculté de médecine de l'Université de Lagos, grâce à des fonds de l'Agence US de développement international. Family Health International (FHI) se consacre à l'amélioration de la vie et des connaissances à travers le monde grâce à un programme très diversifié de recherche, d'éducation et de services ayant rapport à la santé de la famille et à la prévention, au soin et au traitement du VIH/Sida.

### **Pourquoi les essais ont-ils été arrêtés en janvier ?**

Une analyse intermédiaire des données de l'essai CONRAD a été communiquée à un comité indépendant de suivi de l'essai. Elle montrait que le sulfate de cellulose pourrait contribuer à une augmentation du risque de contamination par le VIH. Bien que le nombre de séroconversions ait généralement été faible, il s'est montré plus élevé dans le bras recevant du SC que dans celui recevant du placebo, raison pour laquelle l'essai a été arrêté. Par la suite, Family Health International a décidé d'arrêter son propre essai au Nigeria, en raison des préoccupations sur la toxicité éventuelle du produit soulevées par l'essai CONRAD, et en dépit du fait que les résultats de son analyse intermédiaire n'ont pas montré un accroissement des risques de contamination par le VIH chez les femmes utilisant le sulfate de cellulose.

### **Quelles sortes d'analyses ont été effectuées dans les essais ?**

Après que les résultats d'une analyse intermédiaire menée en janvier ont poussé CONRAD et FHI à arrêter leurs essais sur le SC, il a été demandé aux participantes de se rendre sur les sites des essais pour une dernière visite, durant laquelle des conseils de prévention et un dépistage du VIH leur ont été dispensés. Les données correspondant à ces visites ont été intégrées à l'analyse des résultats finaux.

L'analyse primaire de chacune de ces études incluait les données de toutes les participantes, qu'elles aient ou non utilisé le gel fourni par les chercheurs. Cette sorte d'analyse s'appelle « analyse en intention de traiter ».

Dans la vie réelle, cependant, il arrive que les gens n'utilisent pas un produit comme on le leur a prescrit, malgré leur intention de le faire. C'est pour cette raison que CONRAD et FHI ont tous les deux effectué un autre type d'analyse connu sous le nom de « analyse per protocole ». Une analyse « per protocole » tient compte de l'usage du produit, et exclut les données se rapportant à toutes les femmes qui ont arrêté d'utiliser le produit pendant l'essai.

### **Combien de femmes sont devenues séropositives pendant l'essai de Phase III de CONRAD ?**

#### Analyse intermédiaire

Au moment de l'analyse intermédiaire, 1333 femmes étaient recrutées dans l'essai CONRAD, en Afrique du Sud, au Bénin, en Ouganda, à Bangalore et à Chennai, et 35 étaient devenues séropositives.

#### Résultats finaux

L'analyse principale des données finales obtenues pour toutes les participantes (également connue sous l'appellation "en intention de traiter") montre que sur les 1425 femmes recrutées pour l'essai, 41 sont devenues séropositives – 25 qui avaient utilisé du sulfate de cellulose, et 16 qui avaient eu du placebo.

Une analyse plus approfondie appelée "per protocole" (ignorant les données concernant les femmes qui ont arrêté d'utiliser le gel à n'importe quel moment de l'essai, par ex. pour pouvoir devenir enceintes) a été menée. Elle montre que, de manière significative, il y a eu plus de contaminations parmi les femmes utilisant du sulfate de cellulose. Dans cette analyse qui a inclus les données de toutes les femmes déclarant avoir utilisé le gel conformément au protocole, 34 femmes ont été contaminées – 23 dans le groupe recevant le SC, 11 recevant le placebo.

### **Quels ont été les résultats de l'essai de FHI au Nigeria ?**

Dans l'autre étude de Phase III sur le sulfate de cellulose, menée par Family Health International avec des chercheurs basés au Nigeria, l'usage du sulfate de cellulose n'a eu aucun effet – ni positif

ni négatif – sur le risque de transmission du VIH par voie vaginale. Ce résultat est resté le même lorsque les chercheurs ont procédé à une analyse per protocole excluant les données sur les femmes qui avaient arrêté d'utiliser le produit qui leur avait été remis pendant l'étude.

### **Combien de séroconversions se sont produites dans l'essai de FHI au Nigeria ?**

Sur les 1644 participantes recrutées, 23 femmes contaminées alors qu'elles participaient à l'étude ont été prises en compte pour l'analyse primaire. Dix de ces femmes étaient dans le groupe qui recevait le gel de SC, et 13 d'entre elles utilisaient le gel de placebo. Dans une analyse qui ne tenait pas compte des données sur les femmes qui avaient arrêté d'utiliser le gel, il y a eu neuf séroconversions dans le groupe recevant le sulfate de cellulose et 10 dans le groupe sous placebo.

### **Pourquoi y a-t-il deux analyses différentes ?**

La principale analyse, connue sous le nom de "intention de traiter", a inclus les données sur toutes les femmes recrutées dans l'étude, que l'on ait su ou non si elles avaient arrêté d'utiliser le gel pendant l'étude. L'intention de traiter est considérée comme le *nec plus ultra* de l'analyse, parce qu'en s'appuyant sur les groupes randomisés d'origine, elle permet des comparaisons non biaisées. La deuxième analyse, appelée per protocole, est l'une des nombreuses sortes d'analyses menées par les chercheurs pour mieux comprendre les résultats d'une étude, ce qui les aide à déterminer l'impact d'un produit de manière plus directe. Cette analyse tient compte de l'usage du produit et exclut les données obtenues pour toutes les femmes qui ont arrêté d'utiliser le produit pendant l'étude, quelles qu'aient été leurs motivations.

### **Dans ce cas, quel type d'analyse est plus précis ?**

L'intention de traiter est définie par le protocole comme l'analyse primaire. La deuxième analyse, ou "per protocole", est effectuée pour avoir une meilleure compréhension des résultats. Pour cette dernière, les chercheurs doivent s'appuyer sur des données relatives à l'usage du produit, qui peuvent ne pas être tout à fait précises, en partie parce qu'elles sont basées sur les déclarations des participantes concernant leur usage du produit.

### **Pourquoi certaines femmes ont-elles arrêté d'utiliser le produit ?**

Certaines femmes sont devenues enceintes au cours de l'étude et il leur a été demandé d'arrêter d'utiliser le produit en raison de l'insuffisance des données sur l'innocuité du sulfate de cellulose pendant la grossesse. Les autres ont arrêté d'utiliser le produit pour d'autres raisons personnelles.

### **Quel a été le taux de rétention de ces essais ?**

L'essai CONRAD a eu un taux de rétention de 88,4 pour cent. Le taux de rétention pour l'essai de FHI a été de 70 pour cent.

### **Quelle est la répartition des femmes contaminées au cours des essais, par sites de recherche ?**

Intention de traiter : Bénin: 7 SC, 2 placebo, Afr. Sud : 15 SC, 12 placebo, Ouganda : 3 SC, 2 placebo Total : 25 SC, 16 placebo

Per protocole : Bénin: 6 SC, 1 placebo, Afr. Sud : 14 SC, 10 placebo, Ouganda : 3 SC, 0 placebo  
Total : 23 SC, 11 placebo

### **Quelle est la conclusion finale ?**

Nous savons que le sulfate de cellulose n'est pas efficace contre le VIH. Bien que le nombre de femmes devenues séropositives au cours de l'essai de CONRAD ait été plus important dans le groupe recevant le produit actif que dans celui recevant le placebo, la différence aurait pu être due au hasard. Cependant les résultats de l'essai de CONRAD suggèrent fortement que l'usage du gel de SC pourrait accroître la vulnérabilité des femmes au VIH. Par conséquent, CONRAD et FHI ont pris la bonne décision en arrêtant leurs essais sans tarder, au vu des résultats de l'analyse intermédiaire.

### **Y a-t-il une hypothèse pour expliquer cette tendance à plus de séroconversions dans le bras SC ?**

CONRAD explore trois explications possibles aux résultats de son essai sur le sulfate de cellulose. Ces trois hypothèses sont que : 1) le sulfate de cellulose a modifié l'interaction entre le VIH et les cellules vulnérables du vagin, d'une manière qui stimule, plutôt que de la bloquer, l'entrée du VIH dans ces cellules ; 2) une exposition répétée et fréquente au gel de sulfate de cellulose a affaibli la réponse immunitaire au niveau du vagin et du col de l'utérus, ou provoqué une réponse inflammatoire non détectable cliniquement, parce qu'elle ne s'est pas manifestée par des symptômes (du fait qu'elle en était à son tout début) ; ou 3) l'administration répétée quotidiennement de gel de sulfate de cellulose a affecté la croissance des bactéries et autres organismes microscopiques dans le vagin (par exemple, en diminuant la quantité de lactobacilli qui agiraient en tant que défenses naturelles contre le VIH, et en permettant la croissance d'autres organismes capables d'augmenter la vulnérabilité au VIH).

### **Que feront les chercheurs pour trouver les explications ?**

CONRAD va maintenant déterminer si l'une de ces hypothèses explique vraiment les résultats en menant des analyses plus poussées des données de l'essai. Les chercheurs vont également collecter des données supplémentaires d'études en cours sur le sulfate de cellulose chez l'animal, mener d'autres recherches *in vitro* sur le produit, et débiter une petite étude chez des femmes dans deux sites aux USA, afin de mieux comprendre les réponses vaginales au sulfate de cellulose.

### **Les scientifiques trouveront-ils jamais l'explication de ces résultats ?**

CONRAD et FHI vont continuer d'explorer les données provenant de ces deux essais et de chercher une explication scientifique ; cependant, il est possible que l'on ne trouve jamais cette explication. L'une des raisons pour lesquelles il est si difficile d'expliquer les résultats, c'est que les études de Phase III sur le sulfate de cellulose n'ont pas été conçues pour tirer des conclusions définitives sur la tolérance du produit. Elles ont été conçues avec des règles très conservatrices qui permettent leur arrêt immédiat en cas de préoccupation majeure sur la tolérance du produit.

### **Est-il possible que le produit n'ait pas été correctement utilisé par les femmes devenues séropositives**

Oui, il est possible que le produit n'ait pas été utilisé pour chaque rencontre sexuelle, bien que les participantes aient reçu des conseils en matière d'observance à chaque visite mensuelle. Les conseillers ont souligné l'importance de l'usage régulier aussi bien des préservatifs que des gels fournis par les essais, et expliqué aux participantes comment parvenir à cet usage régulier.

### **Comment les scientifiques savent-ils que le nombre plus élevé de séroconversions dans le groupe recevant le SC n'est pas le résultat des comportements sexuels des participantes ?**

Personne n'en sait rien. Les femmes ont été réparties au hasard dans chacun des groupes de l'essai de CONRAD, et ni les chercheurs ni les participantes ne savaient lequel des deux produits était utilisé dans les groupes. Les taux d'utilisation du préservatif ont été semblables dans les deux groupes, et il est vrai que les chercheurs doivent se baser sur les déclarations des participantes concernant l'usage du préservatif et des deux gels.

### **Qu'arrivera-t-il aux femmes devenues séropositives ?**

Avant le début des essais, les financeurs ont signé des accords avec des services de soins du VIH/Sida locaux, pour garantir que toute femme contaminée au cours de sa participation aux essais recevrait des soins et un traitement, de manière continue, y compris des antirétroviraux si nécessaire. Dans les deux études, les chercheurs ont mis en place des partenariats entre chacun des sites de recherche et les centres de soins locaux pouvant assurer les soins pour les femmes devenant séropositives pendant les essais. CONRAD a également prévu des financements pour ces femmes afin qu'elles puissent bénéficier d'un accès à des soins appropriés, parmi lesquels des traitements antirétroviraux si nécessaire.

### **Quelles mesures ont été prises pour éviter que les femmes soient contaminées en cours d'essai ?**

Toutes les femmes ayant participé à l'essai l'ont fait de manière informée, après avoir signé un consentement éclairé dans leur propre langue. A chacune de leur visite, des messages clé leur ont été communiqués, notamment celui qui expliquait qu'elles ne pouvaient pas compter sur le gel fourni par l'essai pour se protéger, que la moitié d'entre elles avaient un placebo (connu pour être inactif), et qu'elles avaient le droit de se retirer de l'essai à tout moment. Toutes les participantes ont reçu des conseils en prévention, des préservatifs gratuits, et bénéficié de tests et de traitements rapides pour toute infection sexuellement transmise, sur la base d'une visite mensuelle.

### **Quelles sortes d'études de tolérance ont été menées sur le sulfate de cellulose avant qu'il soit testé sur des êtres humains dans un essai de Phase III ?**

Les scientifiques ont minutieusement analysé les données de tolérance issues de 11 études cliniques qui avaient été menées avant le début des essais de Phase III. Ces 11 études avaient été menées en Afrique, en Inde, aux USA et en Europe. Aucun de leurs résultats ne suggérait que le produit pouvait augmenter la vulnérabilité au VIH.

### **Quels types de tests du VIH ont été effectués ?**

L'essai de CONRAD a utilisé plusieurs tests rapides qui détectent les anticorps anti-VIH. Pour qu'une participante soit considérée comme séropositive, elle devait avoir deux dépistages positifs. Dans l'essai de FHI, tous les résultats positifs d'un seul test rapide devaient être confirmés par des tests sanguins.

### **Quel est le rôle d'un comité indépendant de contrôle des données, et qui en sont les membres ?**

Chaque essai sur les microbicides a son propre comité indépendant de contrôle des données qui est chargé de protéger les participantes et d'émettre des recommandations aux investigateurs principaux et aux financeurs quant à la poursuite d'un essai. Ce groupe, composé de personnes ayant une expertise en statistiques, en médecine, en essais cliniques et en questions communautaires, se réunit pour passer en revue les données provenant d'un essai. Aucune de ces personnes n'a de lien avec l'essai ou n'y est impliqué.

### **Dans quelle mesure ces informations vont-elles avoir un impact sur d'autres études en cours ?**

Les essais cliniques en cours sont minutieusement observés et suivis systématiquement. Lorsqu'un événement inattendu se produit, une réflexion immédiate est menée afin que la meilleure décision possible soit prise, la protection des participantes et des communautés où les essais se déroulent étant prioritaire. Les autres études sur les microbicides vont, elles aussi, bénéficier des données précieuses provenant de ces essais cliniques. En effet, elles vont permettre aux chercheurs et promoteurs de nouveaux candidats microbicides de trouver des moyens d'empêcher la contamination par le VIH.

### **Où en sont les autres essais d'efficacité des microbicides ? Des analyses intermédiaires d'autres études ont-elles été effectuées par des comités indépendants de contrôle des données ?**

Le Microbicides Development Programme (MDP) mène actuellement un essai d'efficacité sur une molécule différente appelée PRO 2000, avec 5000 participantes dans quatre pays (l'objectif étant d'avoir 9000 participantes). Le comité indépendant de contrôle des données du MDP a passé en revue les données de cet essai à quatre reprises – la dernière en juin 2007 – et a recommandé de poursuivre l'essai, en accord avec le protocole.

Le Microbicide Trials Network (MTN), également coordonné par FHI, l'Université de Pittsburgh, et d'autres partenaires, mène un essai sur la tolérance et l'efficacité du PRO 2000 et d'un autre microbicide potentiel appelé BufferGel. Le comité indépendant de contrôle des données du MTN a passé en revue les données de cet essai à cinq reprises – la dernière en juin 2007 – et n'a identifié aucun problème de tolérance à ce jour. Environ 3000 volontaires vont participer à cet essai qui se déroule au Malawi, en Afrique du Sud, aux USA, en Zambie et au Zimbabwe.

Un autre essai sur un microbicide différent, Carraguard, (composé à partir d'une algue et développé par le Population Council à New York), s'est achevé en mars 2007, et ses résultats sont attendus pour les premiers mois de l'année 2008. Le comité indépendant de l'essai a passé en revue les données à trois reprises, et n'a fait part d'aucune préoccupation sur la toxicité du produit.

**Le sulfate de cellulose est-il encore un candidat contraceptif viable ?**

Oui, le sulfate de cellulose a montré une très bonne efficacité dans la prévention des grossesses et est encore assez viable pour être développé en tant que produit contraceptif pour les femmes qui ne sont pas exposées au VIH. Il n'a pas d'efficacité dans la prévention du VIH. Aussi, CONRAD a abandonné toute recherche sur le SC dans ce domaine.