

Une pilule par jour préviendra-t-elle l'infection à VIH?

Anticipation des résultats d'essais cliniques du ténofovir pré-exposition

Une publication spéciale de l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC)*

Des recherches qui sont en cours pourraient modifier notre façon de penser à la prévention de l'infection à VIH. Le ténofovir, un médicament antiviral déjà largement utilisé dans le *traitement* du VIH et du sida, est actuellement soumis à des tests, en Afrique, en Asie et en Amérique, pour une éventuelle utilisation comme produit que des personnes qui *n'ont pas* le VIH pourraient prendre sur une base régulière afin de réduire leur risque de contracter l'infection à VIH. Cette utilisation potentielle du ténofovir est appelée « prophylaxie pré-exposition » (et peut être désignée par l'acronyme anglais « PREP »). À ce jour, aucun médicament n'a été l'objet d'une licence pour la PREP contre le VIH.

Puisque cinq millions de nouvelles infections par le VIH se produisent à chaque année – *ce qui représente près de 600 transmissions à l'heure* –, un outil biomédical qui préviendrait cette infection pourrait avoir un impact marqué sur notre capacité de contrôle sur la pandémie du VIH/sida. Des interventions préventives d'ordre comportemental (par exemple, l'éducation sexuelle à l'école et les campagnes de prévention dans la communauté) ainsi que l'accès aux instruments de prévention actuels (comme les condoms, le matériel d'injection stérile) ont fait leurs preuves, pour réduire les taux d'infection par le VIH. Trop souvent, toutefois, le recours à ces puissantes

Les grandes lignes :

- ❑ Le ténofovir, médicament antiviral largement utilisé dans le *traitement* de la maladie à VIH, est actuellement soumis à des tests, dans plusieurs pays, pour déterminer si l'on peut en faire une utilisation sûre et efficace pour *prévenir* l'infection par le VIH.
- ❑ Cette utilisation potentielle du ténofovir s'appelle « prophylaxie pré-exposition » (PREP). Si l'on découvre que le ténofovir (ou un autre médicament) est utile en PREP, ce pourrait être un grand pas dans la prévention du VIH, en combinaison avec les interventions dont l'efficacité est déjà démontrée, comme la provision de condoms, de matériel d'injection stérile ainsi que d'éducation.
- ❑ Des recherches sur des animaux indiquent que le ténofovir en PREP pourrait être efficace à réduire le risque de contracter le VIH. *Ne soyons pas trop optimistes : on ne sait pas encore si le ténofovir sera approprié à titre de PREP sur des humains.*
- ❑ Même si l'on observait qu'il réduit le risque de transmission du VIH, le ténofovir en PREP pourrait n'avoir qu'une efficacité partielle et offrir une protection qui est bien inférieure à 100 %.
- ❑ Une meilleure coordination entre les essais cliniques de PREP est nécessaire afin d'évaluer les lacunes dans l'effort de recherche. Des études plus vastes (ayant plus de potentiel statistique) pourraient être nécessaires et il faudrait les planifier et les amorcer sans délai injustifié.
- ❑ Des préoccupations légitimes ont été signalées, à propos d'essais cliniques sur le ténofovir en PREP; ces inquiétudes doivent être abordées et réglées sans délai et en entier. **La recherche sur la PREP revêt une importance cruciale. Pour les personnes vulnérables au VIH, il ne serait pas acceptable que cette recherche soit suspendue ou retardée sans justification.**

* L'AVAC remercie le Conseil international des ONG de lutte contre le sida, pour son soutien financier à la traduction de ce rapport en français et en espagnol.

interventions est grossièrement sous-financé et limité par des contraintes politiques et sociales qui empêchent la discussion franche sur les facteurs de risque pour le VIH, notamment les rapports sexuels et la consommation de drogue.

Le monde adore les réponses biomédicales, devant les problèmes sociaux et personnels. Si le ténofovir réduit la probabilité de contracter l'infection à VIH, il pourrait être utilisé par des millions de personnes qui sont exposées à un risque élevé de contracter le VIH, par exemple les personnes qui ont du mal à insister sur le port d'un condom ou sur d'autres précautions. Mais les essais cliniques conduiront-ils à la conclusion que cet usage du ténofovir est efficace? Et pourrait-il demeurer efficace à long terme? Y aura-t-il des effets secondaires ou d'autres conséquences indésirables?

Puisque nous avons besoin du plus grand nombre possible d'outils de prévention, la recherche de vaccins, de microbicides et d'autres possibilités d'intervention doit être accélérée. Il se pourrait qu'un vaccin, éventuellement, ne nécessite qu'une ou quelques doses – plutôt que de devoir être administré fréquemment –, et que la vaccination puisse fournir une protection contre la maladie à VIH pour plusieurs années, voire toute la vie; un microbicide éventuel pourrait être utilisé au besoin, en simple application topique. Mais les vaccins et microbicides pourraient nécessiter encore plusieurs années de recherche et de développement – et, d'ici à l'avènement de ces technologies, des millions de personnes contracteront probablement le VIH. Si le ténofovir et/ou d'autres médicaments s'avéraient efficaces en prophylaxie pré-exposition, des millions de cas d'infection par le VIH pourraient être évités.

La recherche sur un possible usage prophylactique du ténofovir a déjà soulevé une controverse mondiale. Les résultats de nouvelles recherches réalisées sur des singes ont soulevé des questions sur le degré d'efficacité du ténofovir ainsi que sur les conditions nécessaires à cette possible efficacité.

Les chercheurs, les responsables des politiques et les militants doivent adopter plusieurs mesures afin d'assurer que la recherche sur le ténofovir en pré-exposition respecte les normes éthiques les plus élevées et progresse rapidement.

Le présent document vous aidera à comprendre les éléments fondamentaux des recherches actuelles et certaines des problématiques qu'implique une éventuelle utilisation du ténofovir en pré-exposition.

Qu'est-ce que le ténofovir?

Le ténofovir (*tenofovir disoproxil fumarate*) est commercialisé sous le nom de Viread, pour le traitement du VIH et du sida. Il a été approuvé pour le traitement du VIH en 2001, par la U.S. Food and Drug Administration, et il est fabriqué par la société Gilead Sciences Inc., basée à Foster City, en Californie. Il s'agit d'un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) : il bloque le fonctionnement de la transcriptase inverse du VIH, une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier dans le corps humain. Le ténofovir n'est pas un remède pour le VIH – il n'existe pas encore de remède capable de guérir le VIH – mais il est prouvé qu'il réduit la charge virale de VIH, chez plusieurs patients, lorsqu'on l'utilise en combinaison médicamenteuse contre le VIH.

D'autres médicaments qui sont utilisés pour le traitement du VIH pourraient aussi être utiles en prophylaxie pré-exposition (PREP). Le choix du ténofovir, comme agent PREP prometteur, a découlé de plusieurs raisons. Ce médicament se prend une fois par jour, il peut être avalé sans nourriture, les données sur son innocuité sont satisfaisantes, ses effets indésirables sont peu nombreux, et son profil est prometteur en ce qui touche la résistance. En outre, des études¹²³⁴⁵⁶ ont démontré la capacité du ténofovir de réduire le risque de transmission du virus de l'immunodéficience simienne (VIS), chez des singes. Le VIS est un virus d'usage répandu dans la recherche sur des singes, qui sert de modèle de l'infection à VIH chez les humains. Cependant, il se peut très bien que les réactions chez les humains soient différentes.

Il est important de s'abstenir d'être indûment optimiste à propos du ténofovir pré-exposition. Il est tout à fait possible qu'il ne soit pas efficace ou approprié pour une utilisation répandue.

Le ténofovir n'est pas parfait et personne ne sait à quel degré il serait sécuritaire que des personnes séropositives en prennent au quotidien pendant des années. Parmi les personnes séropositives qui prennent du ténofovir en combinaison avec d'autres médicaments, les effets indésirables sont relativement rares. Chez celles qui en signalent, les plaintes les plus répandues concernent la nausée, la diarrhée, les vomissements et les gaz intestinaux. Des données montrent que le ténofovir peut affecter le foie et les reins, chez des personnes vivant avec le VIH/sida, ou entraîner chez certaines une perte de densité osseuse. Par ailleurs, il présente une certaine activité antivirale contre l'hépatite B, mais il est possible qu'une interruption abrupte de la prise de ténofovir entraîne une aggravation de la maladie du foie causée par le virus de l'hépatite B, chez des personnes qui en sont atteintes. Dans la suite des recherches, il faudra surveiller minutieusement ces effets indésirables et d'autres qui pourraient se manifester.

Comment pourrait-on utiliser la PREP pour prévenir le VIH?

Le précédent qui se rapproche le plus d'une prophylaxie pré-exposition, contre le VIH, est possiblement l'administration de névirapine, d'AZT et/ou d'autres médicaments dans le but de prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant pendant la grossesse ou l'accouchement (transmission périnatale). Par ailleurs, la prophylaxie *post*-exposition (PPE), consistant à commencer l'administration d'antirétroviraux peu de temps *après* une exposition possible au VIH, est utilisée dans plusieurs établissements de soins de santé.

Que dire d'une pilule que l'on prendrait contre l'infection par le VIH *avant* d'y être exposé? Le potentiel de cette approche préventive est évident. Les personnes qui sont très vulnérables à contracter le VIH, aux quatre coins du monde, pourraient prendre une pilule par jour pour réduire considérablement ce risque. Cela pourrait procurer aux gens un certain degré de protection même s'ils n'avaient pas recours à d'autres moyens préventifs (comme le condom), ou en cas de rupture du condom. L'utilisation de ténofovir pré-exposition pourrait être particulièrement avantageuse pour les personnes qui sont dans une relation séro-discordante (un partenaire séropositif, l'autre non), ou pour celles qui se sentent incapables d'insister sur le port d'un condom (par exemple, des travailleuses sexuelles, ou des personnes qu'un déséquilibre de pouvoir rend vulnérables, dans des situations sexuelles).

En dépit de tous les appuis à la monogamie, la dure réalité de nombreuses femmes, dans le monde, est qu'elles contractent le VIH de leur mari séropositif, même si le couple avait convenu d'être monogame. Chaque année, des millions de femmes sont forcées d'avoir des relations sexuelles. La prophylaxie pré-exposition (à l'instar d'un vaccin ou d'un microbicide) serait une « intervention initiée par la femme »; elle pourrait protéger les femmes (et les hommes) qui sont victimes de violence sexuelle ou de coercition, ou qui ont peur d'insister auprès de leur conjoint sur l'usage du condom.

La PREP pourrait aussi contribuer à rendre plus efficaces les initiatives de prévention et de traitement du VIH, en encourageant un plus grand nombre de personnes à avoir recours au test du VIH (en sachant qu'il existe des

N'en faites pas l'essai à la maison !

Des rumeurs circulent d'après lesquelles des gens, dans certaines villes, avalent une pilule de ténofovir avant de se lancer dans une soirée à risque élevé. **Ce n'est pas une bonne idée.** On ne sait pas du tout si le médicament, pris ainsi, procure une protection. Il est probable qu'en prenant une pilule qu'elles considèrent comme un « condom biomédical », certaines personnes cessent de se soucier d'appliquer les précautions qui ont fait leurs preuves : les condoms masculins en latex, les condoms féminins et le matériel stérile pour l'injection. Il est possible que le ténofovir puisse être préjudiciable à certaines personnes, en particulier s'il est utilisé fréquemment.

médicaments pour la prévention et pour le traitement), et en aidant le personnel de soins de santé à intégrer des services de prévention, dans leur pratique médicale.

Existe-t-il des inquiétudes?

Oui. En dépit du bon profil d'innocuité du ténofovir, personne ne sait quels effets il aura sur des personnes séronégatives qui l'utiliseraient pendant plusieurs années. Même chez les personnes vivant avec le VIH/sida, *on ne connaît pas encore les effets de la prise de ténofovir à long terme.*

Aucun vaccin, aucun médicament, ne fonctionne toujours à 100%. Le ténofovir en PREP pourrait n'offrir qu'une efficacité partielle; autrement dit, il est possible que la protection qu'il pourrait offrir soit **bien inférieure** à 100 %. Qu'arriverait-il si le ténofovir échouait à protéger une personne contre l'infection, mais que cette personne continuait à en prendre pendant plusieurs mois avant de passer un test du VIH et d'arrêter sa PREP? En tel cas, entre le moment où elle a contracté le VIH et l'arrêt de la PREP, cette personne aurait en effet pris une monothérapie (traitement par un seul médicament) pour le VIH, ce qui est considéré comme un régime inférieur à la norme optimale contre la maladie à VIH, et qui comporte un risque que le ténofovir devienne inefficace pour le traitement du VIH/sida chez cette personne. Le développement d'une résistance du VIH au ténofovir est possible, mais plus lentement que pour d'autres médicaments anti-VIH; cela soulève néanmoins le spectre de l'avènement de souches de VIH qui seraient résistantes au ténofovir – et si cela se produisait, l'efficacité générale du ténofovir, et possiblement d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement du VIH, pourrait être réduite.

Des données présentées par les U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en février 2005,⁷ ont soulevé de nouvelles questions qui portent sur la durabilité de l'éventuel effet préventif du ténofovir. Des singes auxquels on administrait du ténofovir sont demeurés séronégatifs pour l'infection à VISH pendant six semaines, en étant exposés au VIH à chaque semaine, ce qui indique initialement un effet préventif du médicament. (Le VISH est un VIS [virus de l'immunodéficience simienne] qui a été modifié à l'aide de composantes du VIH-1.) Cependant, après plusieurs semaines d'administration de ténofovir et d'expositions répétées au VISH, tous les singes à l'étude ont fini par contracter l'infection. (L'étude examinait exclusivement l'exposition par le rectum; on ne sait pas si les résultats auraient été différents ou semblables dans le cas d'expositions vaginales ou par injection.) Est-ce que l'effet protecteur du médicament a fini par diminuer avec le temps ou avec la répétition des expositions au virus? On ne sait pas clairement ce que ces données peuvent signifier en ce qui touche les humains, mais elles mettent en lumière le fait que l'effet protecteur du ténofovir et la durée de cet effet, s'il en est un, sont loin d'être prouvés.

On se préoccupe aussi de la manière dont des humains se comporteront si on leur remet une bouteille de pilules qui pourraient fournir une protection contre le VIH. Certains chercheurs comportementaux sont d'avis que l'avènement de puissantes thérapies combinées, pour le traitement de la maladie à VIH, a contribué à une augmentation des taux d'infection par le VIH, aux États-Unis, parce que certaines personnes de populations plus vulnérables au VIH sont devenues moins préoccupées à propos du VIH et moins attentives à se protéger. Le même type de « désinhibition » pourrait aussi être un facteur en jeu dans le recours à une PREP. Si cela se manifestait, et si le médicament ne protégeait pas à 100 % contre l'infection (ce qui est presque déjà certain) ou était pris de manière irrégulière, des personnes pourraient se placer en situation de risque accru de contracter l'infection. Il se pourrait que des personnes refusent de porter un condom si elles apprenaient que leur partenaire prend une PREP et est ainsi « protégé » en théorie contre le VIH. Des personnes pourraient aussi décider de prendre des « doses de grands soirs » – prendre du ténofovir juste avant une grande sortie, où elles prendraient des risques – sans porter attention aux directives sur l'usage quotidien continu, sans indications sur l'efficacité de la PREP prise de manière ponctuelle.

La prophylaxie pré-exposition soulève des préoccupations encore plus larges, sur le plan social. Le développement d'un moyen biomédical de prévention pourrait conduire à une « médicalisation de la prévention », et la tendance pourrait atteindre un point où les interventions comportementales (p. ex., l'utilisation de condoms et de matériel d'injection stérile) recevraient encore moins d'appuis financiers et seraient mises en œuvre encore moins largement qu'à l'heure actuelle. Les individus qui prendraient la PREP pourraient se heurter à l'opprobre et à la discrimination parce que l'on prendrait pour acquis qu'ils font partie d'un groupe à risque élevé de VIH.

Une éventuelle efficacité du ténofovir en PREP, bien qu'elle pourrait être à court terme un atout pour la prévention du VIH, serait par ailleurs susceptible de compliquer la recherche de microbicides et de vaccins anti-VIH. Si le ténofovir venait à être approuvé pour une utilisation en PREP, par les gouvernements de pays où se déroulent des essais cliniques, le médicament serait probablement fourni à tous les participants aux essais cliniques d'autres technologies de prévention, ce qui réduirait probablement les taux d'infection parmi les participants à ces essais et nécessiterait que les essais cliniques aient un nombre beaucoup plus important de participants et durent plus longtemps, pour arriver à des conclusions utiles. Certes, il s'agirait d'une grande nouvelle en termes de réduction immédiate des taux d'infection, mais la recherche de vaccins et de microbicides contre le VIH devrait tout de même se poursuivre.

Où en est la recherche?

En mars 2005, six essais cliniques sur le ténofovir en PREP étaient en cours ou en préparation. Ils mettent le ténofovir à l'épreuve dans cinq populations différentes, dans sept pays. Deux sont financés par la Fondation Bill & Melinda Gates et parrainés par Family Health International (FHI); trois sont parrainés par les CDC; l'autre, par les U.S. National Institutes of Health, Division du sida. Un septième était soutenu par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, des U.S. National Institutes of Health, et portait sur des travailleuses sexuelles au Cambodge. Cet essai clinique est en interruption au moment où nous écrivons le présent document. Gilead ne parraine aucun de ces essais. (Par ailleurs, le ténofovir est soumis à d'autres essais cliniques, pour une utilisation possible en tant que microbicide topique.)

Essais cliniques actuels sur le ténofovir en PREP

<u>Lieu de l'essai</u>	<u>Population</u>	<u>Commanditaire</u>	<u>But de l'essai</u>	<u>Échéance pour conclusions préliminaires</u>
Cameroun, Ghana	Femmes à risque élevé 800 volontaires	FHI	Innocuité et efficacité	2007
Malawi	Hommes à risque élevé 800 volontaires	FHI	Innocuité et efficacité	2007
Botswana	Jeunes adultes 1 200 volontaires	CDC	Innocuité et efficacité	2007
Thaïlande	Utilisateurs de drogue par injection 1 600 volontaires	CDC	Innocuité	2007
États-Unis	Hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes 400 volontaires	CDC	Innocuité	2007
Pérou	Hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes 2 100 volontaires	NIH	Innocuité et efficacité	2008

Visual: World map with countries above

Que nous dira (ou pas) la recherche?

Le tableau qui précède peut donner l'impression qu'un solide effort de recherche est déployé, mais en fait la plupart de ces essais cliniques portent sur un échantillon relativement petit et l'information qu'ils fourniront à propos de l'utilité du ténofovir comme outil préventif pourrait s'avérer frustrante en raison de sa portée limitée. On ne sait pas encore clairement à quel moment et par quelle méthode ces données pourront être combinées, et quels types de questions demeureront sans réponse. Le seul essai clinique en cours aux États-Unis, sur ce sujet, porte sur l'innocuité et non sur l'efficacité du ténofovir en PREP (et il est limité à des hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes).

Bref, lorsque les résultats de ces essais cliniques commenceront à être annoncés, ils n'apporteront pas de réponse à toutes les questions brûlantes que les communautés et les responsables de la santé publique auront posées.

D'autres études seront nécessaires, et l'on devrait travailler dès maintenant à leur conception.

Les essais cliniques en cours et leurs commanditaires méritent des félicitations pour avoir initié des recherches sur la prophylaxie pré-exposition – un tout nouveau domaine de la science de la prévention du VIH. À présent, il est important que les responsables de la santé publique s'attaquent aux questions qui pourraient ne pas être abordées suffisamment dans les essais actuels. Notamment :

- ❖ Les données de sous-populations, dans les essais actuels, pourront-elles servir à des extrapolations à la population générale, dans d'autres pays et régions?
- ❖ Quelle sera l'innocuité à long terme (plusieurs années) de la prise quotidienne de ténofovir?
- ❖ Quels effets aurait la combinaison de ténofovir avec d'autres médicaments d'ordonnance et avec des drogues « récréatives »?
- ❖ Quels effets aurait la prise irrégulière de ténofovir (p. ex. des « doses ponctuelles de grande soirée »)?
- ❖ À quel point est-il approprié pour une utilisation dans une population adolescente et chez des femmes susceptibles de devenir enceintes?
- ❖ Quels seraient les effets pour les personnes qui vivent avec l'hépatite B et d'autres co-infections?
- ❖ Examiner les modifications comportementales (i.e. l'augmentation de la prise de risque) chez les utilisateurs de PREP.
- ❖ Concevoir des interventions efficaces de réduction des risques, en lien avec la fourniture de PREP.

- ❖ Examiner l'efficacité de la PREP pour les divers modes de transmission du VIH.

Puisque le ténofovir est approuvé dans de nombreux pays pour le traitement du VIH, il se peut qu'il soit déjà prescrit, de manières non indiquées dans le mode d'emploi, afin de contrer l'infection par le VIH. Mais personne ne sait s'il peut réduire les taux d'infection par le VIH chez les personnes séronégatives. Une éventuelle preuve de son efficacité en prophylaxie pré-exposition pourrait changer bien des choses à la disposition des médecins et des travailleurs de santé publique à fournir ce médicament, et à l'intention des consommateurs d'en faire la demande.

Voici certaines des principales questions qui n'ont pas encore trouvé réponse adéquate. *Existe-t-il une démarche clairement établie, pour l'approbation et l'utilisation mondiale à titre de prévention?* Autrement dit, si un ou plusieurs des essais cliniques susmentionnés concluent que le ténofovir est sûr et efficace, comment se déroulera la suite des événements? Pourra-t-il être autorisé comme agent préventif dans ces pays? Qu'en serait-il pour les pays voisins et les autres régions du monde? Devrait-on en faire usage dans des groupes ou populations différents de ceux à l'étude? Faut-il que des essais cliniques additionnels et plus grands, dans plusieurs autres pays, mettent son efficacité à épreuve, avant que le produit puisse être autorisé à l'échelle mondiale? Le cas échéant, qui réaliserait ces essais cliniques?

Qu'arriverait-il si des études fournissaient des preuves d'efficacité, mais que les responsables de la santé publique déterminaient que les données ne sont pas suffisantes pour autoriser ou distribuer le ténofovir en PREP? En tel cas, un *mauvais* usage répandu ferait partie des issues possibles.

La *prudence* est peut-être l'élément le plus important, en lien avec la recherche sur la PREP. Personne ne voudrait inciter des millions de personnes à faire usage d'un médicament pour prévenir le VIH s'il n'est pas sûr et efficace.

L'*urgence* devrait être l'autre élément. En présence de 600 nouveaux cas d'infection par le VIH à chaque heure, il est impératif que la recherche sur la PREP soit planifiée et coordonnée de manière à assurer le programme de recherche le plus sûr, le plus respectueux de l'éthique et le plus accéléré qui soit – un programme susceptible de conduire **sans délai superflu** à l'avènement mondial d'une nouvelle technologie de prévention, si cette dernière est sûre et efficace.

Des actions sont requises dès maintenant, de la part des chercheurs, des responsables de politiques, des bailleurs de fonds ainsi que des activistes, afin d'assurer que les questions susmentionnées soient abordées, que la recherche progresse

aussi rapidement que possible, et que les essais cliniques soient conçus et coordonnés de manière à permettre une utilisation mondiale sans délai, si l'on conclut à l'efficacité du produit.

Quels éléments sont nécessaires à une recherche éthique?

Au moment d'aller sous presse, un essai de PREP avait été interrompu au Cambodge, une étude était suspendue temporairement au Cameroun et des préoccupations étaient soulevées quant à l'étude en Thaïlande. Des militants ont affirmé que plusieurs aspects de ces études contrevenaient à l'éthique – notamment la provision d'un counselling inadéquat aux volontaires, sur la prévention du VIH; l'absence de traitement pour les individus ayant contracté le VIH pendant les essais; un mécanisme incomplet pour le consentement éclairé; et l'implication limitée des communautés dans la conception des essais.

Certaines de ces préoccupations sont nettement légitimes et méritent une attention immédiate. L'AVAC ne dispose pas de suffisamment de renseignements pour évaluer ces cas – un examen approfondi et objectif est nécessaire.

La principale leçon à tirer de ces controverses est que les communautés doivent être impliquées de façon significative et productive dans la recherche. Par ailleurs, en cas de problème, ***toutes les préoccupations susmentionnées peuvent être résolues*** – il n'est pas nécessaire d'abandonner les essais. Il suffit d'identifier les problèmes et de développer des solutions en partenariat avec les communautés locales, puis de poursuivre les essais.

La recherche de PREP est vitale. Les personnes vulnérables au VIH ne peuvent se permettre qu'elle soit interrompue ou retardée inutilement.

La question ne se limite pas à un ou deux essais de PREP. L'enjeu principal est la nécessité que la recherche s'effectue **avec** les communautés (plutôt que d'en faire des **sujets passifs**). **Les chercheurs, les communautés et les militants ont une responsabilité de collaborer à améliorer et à accélérer la découverte de nouvelles technologies préventives et thérapeutiques.** Cette controverse est une occasion de mobiliser les communautés dans le partenariat et d'accroître leur capacité de participer à la recherche clinique.

Les normes suivantes sont conformes aux directives éthiques sur la recherche et aux pratiques émergentes en recherche clinique, à l'échelle

mondiale, et devraient, à notre avis, être appliquées à toutes les recherches de PREP :

- ❖ **Tous les participants ont droit à un counselling d'excellente qualité en matière de prévention, ainsi qu'à l'accès continu à des condoms et, le cas échéant, à des seringues stériles.** (Si la distribution de seringues est interdite par la loi locale et que des utilisateurs de drogue font partie du groupe à l'étude, les chercheurs devraient collaborer avec des organismes non gouvernementaux pour assurer aux participants l'accès à des seringues stériles.)

- ❖ **Les participants qui contractent le VIH pendant un essai devraient recevoir des soins, y compris des antirétroviraux, dès qu'ils en ont besoin et sur une base continue.** *Cela ne sera pas toujours facile.* Dans les communautés où les infrastructures de soins de santé sont limitées et où peu de personnes reçoivent un traitement anti-VIH, comment faire une promesse crédible de fournir des antirétroviraux pendant plusieurs décennies après un essai? Des chercheurs de vaccins anti-VIH procèdent à l'élaboration de modèles qui pourraient être utiles – notamment la création d'un fonds spécial pour financer l'achat d'antirétroviraux dans les années à venir; des promesses de provision de traitement pendant cinq ans, jusqu'à ce que d'autres donateurs prennent la relève; et des alliances avec des gouvernements et des établissements de recherche locaux, qui demeureront dans la communauté.

Qui paye?

Les volontaires d'essais cliniques font un énorme investissement de soi, en participant à la recherche de PREP. *En échange, les chercheurs doivent investir dans l'avenir de ces communautés.* Toutefois, cela ne signifie pas que les commanditaires, les fabricants ou les établissements de recherche doivent porter à eux seuls le fardeau du traitement à vie des volontaires qui contractent le VIH. Les gouvernements nationaux doivent assumer leur part de responsabilité, avec les organismes d'aide humanitaire. Dans les contextes de recherche où les gouvernements hôtes ne fournissent pas d'antirétroviraux, une prise de responsabilité graduelle devrait être négociée à l'avance pour le traitement des volontaires séropositifs au VIH.

- ❖ **Le mécanisme de consentement éclairé doit être exact, complet et élaboré avec la collaboration de représentants communautaires.** Les chercheurs devraient évaluer la compréhension des participants quant aux enjeux clés de la participation. Le consentement éclairé devrait être un mécanisme continu, impliquant des évaluations de suivi pour assurer que les participants comprennent certains aspects clés comme la nature expérimentale de l'étude, le recours à un groupe de contrôle et la nécessité de réduire leur risque de contracter le VIH en modifiant leurs comportements.

- ❖ **Les individus qui subissent un préjudice physique découlant de leur participation à un essai devraient recevoir une compensation ainsi qu'un traitement gratuit.** Un mécanisme devrait être établi pour assurer l'examen rapide et juste des réclamations pour préjudice.
- ❖ **Les communautés, les militants et les membres de populations marginalisées, au palier local, doivent être impliqués à toutes les étapes de la recherche.** C'est un impératif éthique crucial à l'acceptation de l'étude par la communauté, à long terme.

Un consensus sur les normes éthiques internationales pour la recherche préventive est requis de façon urgente; nous nous réjouissons que l'ONUSIDA mène une consultation internationale pour l'élaboration de lignes directrices de consensus.

Si l'on découvrait que la PREP prévient l'infection par le VIH, comment serait-elle fournie aux personnes à risque?

Si le ténofovir ou un autre médicament se révèle efficace pour prévenir l'infection par le VIH, on peut s'attendre à ce qu'il devienne l'objet de spéculations, de désinformation ainsi que d'opportunisme exploitant l'Internet. On peut s'attendre à ce que naisse un marché noir, de San Francisco à Abuja et à Port Moresby, Papouasie Nouvelle-Guinée.

Un grand nombre de gens, riches et pauvres, voudront rehausser leurs défenses contre l'infection par le VIH. Les éléments inconnus sont notamment ceux-ci : où le ténofovir sera-t-il autorisé à titre de PREP, dans quelles populations et à quel prix? Faudra-t-il une ordonnance de médecin pour s'en procurer, ou les travailleurs communautaires auront-ils le pouvoir de visiter des communautés à risque élevé et de mettre cette PREP à leur disposition gratuitement?

Sur ces questions, il se peut que les responsables de la santé publique et les personnes à risque d'infection par le VIH aient des perspectives différentes. Certains des premiers peuvent être d'avis que la PREP doit être minutieusement contrôlée, et utilisée seulement en tant qu'intervention préventive de « deuxième recours », lorsqu'un individu échoue constamment à se protéger ou est clairement incapable d'insister sur l'utilisation d'un condom. En revanche, plusieurs militants affirmeront que toute personne « à risque » devrait avoir le droit de recourir à la PREP, sans égard à sa capacité de la payer. Cela signifie que les gouvernements, agences internationales, bailleurs de fonds et fabricants devraient travailler ensemble afin de satisfaire la demande parmi les personnes à faible revenu.

Ces débats auront lieu (et, à certains égards, différeront) dans de nombreux pays, aux quatre coins du globe. Mais certaines choses sont déjà certaines. Premièrement, des interventions comportementales communautaires soutenues seront nécessaires pour rappeler aux gens que la PREP n'est pas à toute épreuve, et que le sécurisexe et le matériel d'injection stérile sont encore importants. Des individus auront par ailleurs besoin d'aide pour être fidèles au régime de leur PREP, afin de réduire autant que possible le nombre de personnes qui perdraient l'effet protecteur (éventuel) du médicament. Des essais cliniques de phase IV (post-commercialisation) seront nécessaires afin de mesurer l'efficacité, la toxicité et les effets indésirables dans des sous-populations.

Deuxièmement, il sera nécessaire de disposer de politiques claires en matière de test du VIH et de surveillance des toxicités potentielles. Des tests devront être réalisés sur une base régulière, et les responsables de la santé publique devront rendre les tests accessibles. L'importance de développer des infrastructures pour le test est un exemple de recoupement entre l'ensemble des efforts pour élargir la prévention et le traitement du VIH, et de la manière dont cela peut être utile à l'accroissement de la capacité au chapitre de la santé publique.

Il n'y a pas de temps à perdre dans la planification de l'accès mondial.

Les secteurs public et privé doivent commencer à discuter dès maintenant de la manière dont la PREP pourrait et devrait être utilisée; de l'approche pour fabriquer du ténofovir en quantité suffisante; de la manière d'en faire la distribution; et du paiement des coûts. En faisant leurs plans, les responsables de la santé publique devraient garder à l'esprit que la PREP pourrait être un outil préventif au rapport coût-efficacité très avantageux. D'après une analyse du Futures Group, si le produit a une forte efficacité et se vend 0,14 \$ US par jour (dans les pays pauvres), le ténofovir en PREP – à titre d'élément inclus dans un ensemble de prévention – pourrait coûter moins cher, par infection évitée, que plusieurs interventions actuelles de prévention du VIH.

Mais, répétons-le, il se peut très bien que le ténofovir ne fonctionne pas comme PREP. Sur le plan de l'accès mondial, la fourniture des technologies existantes, pour la prévention et le traitement du VIH, devrait demeurer la principale priorité.

Gilead a le droit de faire un profit raisonnable, sur ce médicament. Les personnes à risque d'infection par le VIH ont un droit d'accès à toutes les méthodes de prévention du VIH. Ces deux principes ne s'excluent pas mutuellement, pour peu que le secteur public, les intervenants multilatéraux, les bailleurs de fonds, la compagnie et les communautés s'entendent sur des plans pour l'accès, qui incluent une capacité d'achat suffisante et une détermination des prix en fonction d'une échelle variable (prix plus modiques

pour les pays à revenu faible et moyen ainsi que les organismes internationaux de santé).

Gilead mérite des félicitations pour avoir exprimé sa disposition à rendre le ténofovir accessible au coût de production, pour les pays pauvres. Il s'agit d'un grand premier pas, dans une longue marche vers l'accès universel.

La fabrication générique de médicaments contre le sida est le principal facteur qui a contribué à une réduction radicale des prix de médicaments contre le sida; cela contribuerait probablement, aussi, à rendre la PREP plus accessible. Comme de nombreux militants, nous sommes très préoccupés par les nouveaux traités commerciaux qui font en sorte que les fabricants génériques auront plus de difficulté à répondre au besoin désespéré d'un plus grand accès aux traitements et à la prévention du VIH/sida.

Que faut-il faire maintenant?

Le potentiel de la PREP nous met au défi de se préparer à bien faire les choses, cette fois-ci : si une nouvelle intervention contre le VIH/sida s'avère efficace, elle devra être rendue disponible rapidement à travers le monde, en particulier dans les communautés les plus durement frappées par l'épidémie.

*Nous devons tous nous préparer à recevoir les éventuels résultats positifs (et négatifs) des études en cours. **La vaste expansion des traitements anti-VIH et de la prévention est une priorité urgente.** Si le ténofovir s'avère efficace en PREP, nous devrions être prêts à l'intégrer dans une expansion complète des traitements et de la prévention. Il reste beaucoup à faire :*

- ❖ **L'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'ONUSIDA et les commanditaires d'essais** devraient voir à ce que la recherche sur le ténofovir en PREP soit adéquatement coordonnée et accélérée. Les statisticiens, les chercheurs et les commanditaires d'essais cliniques devraient se réunir sur une base régulière pour déterminer si la signification statistique des études en cours est suffisamment importante pour une éventuelle homologation et si des recherches additionnelles sont nécessaires (y compris des études sur l'usage du ténofovir parmi d'autres populations).
- ❖ Nous exhortons la compagnie **Gilead** à s'impliquer davantage dans les pourparlers avec les autorités de santé publique et les militants sur la façon dont le ténofovir en PREP pourrait faire l'objet d'essais plus complets sur l'efficacité – et, s'il s'avère efficace, être rendu disponible rapidement.

- ❖ **L'OMS et l'ONUSIDA** devraient identifier les politiques et la préparation nécessaires à un accès mondial au ténofovir en PREP. Des estimations de la demande et des modèles de l'usage sont requis. Il ne faut pas attendre que les recherches soient terminées pour aborder les questions liées à la fabrication, à la capacité d'achat et à la distribution.
- ❖ **L'OMS et l'ONUSIDA** devraient anticiper les besoins de formation des professionnels de la santé; clarifier les questions liées à l'éthique de la recherche; et impliquer les communautés, l'industrie et les gouvernements dans la planification participative de la provision de PREP. Ils devraient aussi améliorer le système de déclaration des effets indésirables de la PREP.
- ❖ **L'OMS, l'ONUSIDA, des commanditaires d'essais** ou un autre organisme devrait élaborer une stratégie de communication en vue de l'annonce des résultats d'études sur la PREP et de son éventuelle distribution.
- ❖ Les **bailleurs de fonds, les responsables de politiques et le public** doivent reconnaître que le ténofovir en PREP n'est qu'une composante (dont l'efficacité est encore loin d'être démontrée) de ce que devrait être un agenda complet de recherche sur le VIH/sida. Nous avons besoin de meilleurs traitements contre le VIH, notamment pour les enfants. La recherche de vaccins et de microbicides demeure prometteuse et doit être accélérée. On devrait aussi examiner le potentiel d'autres antiviraux en tant que PREP.
- ❖ **Nous avons tous** la responsabilité de promouvoir une recherche de PREP qui soit rapide et conforme à l'éthique.

Mot de la fin

Le monde a besoin d'une combinaison de traitements pour le VIH et d'une combinaison pour prévenir l'infection. Si la PREP s'avère efficace avec le ténofovir, elle est appelée à devenir un puissant instrument, mais elle devra être fournie en conjonction avec des interventions comportementales, des condoms, du matériel d'injection stérile, l'accès au test du VIH et aux traitements pour le VIH/sida.

Découvrir une nouvelle pilule ne signifierait pas que les politiciens et les fournisseurs auraient une excuse pour esquiver les difficiles enjeux qu'implique cette pandémie, notamment la stigmatisation, l'inégalité des femmes dans la plupart des sociétés, la sexualité des jeunes, l'usage de drogue, l'homophobie, et le travail sexuel. La prophylaxie pré-exposition pourrait un jour occuper une place importante dans la réaction au VIH/sida,

mais cette réponse ne sera jamais équitable, ni réellement efficace, si les sociétés ne résolvent pas les inégalités qui alimentent l'épidémie du VIH et qui nuisent à l'accès à la prévention et au traitement du VIH.

Où s'adresser pour plus d'information ou pour s'impliquer?

Pour de plus amples renseignements, communiquez avec nous à l'AVAC, au (+1) 212-367-1279 ou à avac@avac.org

Vous pouvez aussi vous informer sur Internet :

« Thai Activists Speak Out on Tenofovir Trial in IDUs », 8 décembre 2004 :

<http://www.aidsinfonyc.org/tag/activism/thaiTenofovir.html>

Document de travail des U.S. Centers for Disease Control and Prevention :

www.cdc.gov/hiv/PUBS/TenofovirFactSheet.htm

Document de travail de Family Health International :

<http://www.fhi.org/NR/Shared/enFHI/PrinterFriendly.asp>

Communiqué de Family Health International à propos de la suspension de l'essai camerounais :

<http://www.fhi.org/en/AboutFHI/Media/Releases/Feb42005FHITenofovirStudy.htm>

« Anticipating the Efficacy of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) and the Needs of At-Risk Californians », Center for HIV Identification, Prevention, and Treatment Services (CHIPTS) :

<http://www.aidspartnershipca.org/pubs.html>

Gilead :

<http://www.gilead.com/wt/home>

La présente publication peut être copiée, mais en entier seulement.

L'AVAC remercie les chercheurs et les représentants de la communauté qui participent de première main aux essais cliniques sur le ténofovir en PREP, ainsi que plusieurs amis et collègues au sein du gouvernement, de l'industrie et de la communauté d'activistes, pour l'expertise et les avis qu'ils ont partagés avec elle pendant la préparation de cette publication.

www.avac.org

Pourquoi un organisme du domaine des vaccins publie-t-il un document à propos du ténofovir?

L'AVAC a été fondée en 1995 afin de faire valoir la nécessité du respect de l'éthique dans le développement et la fourniture d'éventuels vaccins contre le sida, dans le monde. Nous sommes encore engagés dans cette cause, une décennie plus tard. Par ailleurs, nous n'ignorons pas que d'autres technologies nouvelles pour la prévention du VIH sont susceptibles de faire leur apparition avant un vaccin. Et l'on peut voir que plusieurs des problématiques sur lesquelles nous nous penchons – accélération de la recherche, participation et éducation communautaires, éthique de la recherche, accès mondial, analyse des politiques – revêtent une grande pertinence pour la PREP. Au fil des ans, l'AVAC continuera de travailler en partenariat avec d'autres militants, pour faire progresser la recherche respectueuse de l'éthique, en matière de prévention, et pour faire en sorte que les bienfaits soient partagés à l'échelle mondiale.

- ¹ Tsai C.C., K.E. Follis, A. Sabo, T.W. Beck, R.F. Grant, N. Bischofberger, R.E. Benveniste, R. Black, « Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonyl-methoxypropyl)adenine », *Science*, 1995 (17 nov.), 270(5239) : 1197-9.
- ² Van Rompay, K.K.A., C.J. Berardi, N.L. Aguirre, N. Bischofberger, P.S. Lietman, N.C. Pedersen, M.L. Marthas, « Two doses of PMPA protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection », *AIDS*, 1998, 12 : F79-F83.
- ³ Van Rompay, K.K.A., M.L. Marthas, J.D. Lifson, C.J. Berardi, G.M. Vasquez, E. Agatep, Z.A. Dehqanzada, K.C. Cundy, N. Bischofberger, N.C. Pedersen, « Administration of 9-[2-(phosphonomethoxy)propyl] adenine (PMPA) for prevention of perinatal simian immunodeficiency virus infection in rhesus macaques », *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1998, 14 : 761-773.
- ⁴ Tsai C.C., Emau P., Follis K.E., Beck T.W., Benveniste R.E., Bischofberger N., Lifson J.D., Morton W.R., « Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV_{mac} infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment », *J Virol.*, 1998 (mai), 72(5) : 4265-73.
- ⁵ Van Rompay K.K., McChesney M.B., Aguirre N.L., Schmidt K.A., Bischofberger N., Marthas M.L., « Two low doses of tenofovir protect newborn macaques against oral simian immunodeficiency virus infection », *J Infect Dis.*, 2001 (15 août), 184(4) : 429-438. *Epub*, 2001 (16 juill.).
- ⁶ Van Rompay K.K., J. Lawson, R. Colon, N. Bischofberger, M. Marthas, « Oral tenofovir DF protects infant macaques against infection following repeated low-dose oral exposure to virulent simian immunodeficiency virus », juillet 2004, abrégé à la XV^e Conférence internationale sur le sida.
- ⁷ Subbarao S., R. Otten, A. Ramos, E. Jackson, D. Adams, C. Kim, S. Bashirian, J. Johnson, M. Monsour, R. Janssen, L. Paxton, A. Greenberg, T. Folks, « Chemoprophylaxis with oral tenofovir disoproxil fumarate (TDF) delays but does not prevent infection in Rhesus Macaques given repeated rectal challenges of SHIV », février 2005, abrégé à la 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

L'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC)

Fondée en 1995, l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) est un organisme communautaire de consommateurs, à but non lucratif, qui utilise l'éducation du public, l'analyse de politiques, le plaidoyer et la mobilisation communautaire pour accélérer le développement éthique et la distribution mondiale de vaccins contre le VIH/sida.

La présente publication et l'analyse de politiques, le plaidoyer, l'intervention et le travail éducatif permanents d'AVAC sont rendus possibles grâce au travail acharné de ses défenseurs d'intérêts et du financement de la Bill and Melinda Gates Foundation, de Broadway Cares/Equity Fights AIDS, de la Ford Foundation, de la Gill Foundation, de l'Initiative internationale pour un vaccin contre le sida, de l'Overbrook Foundation, de la Until There's a Cure Foundation, de l'Initiative OMS-ONUSIDA pour un vaccin contre le VIH, et de nombreux autres généreux membres d'AVAC. L'AVAC est un organisme exempté d'impôts (IRS-certified 501(c)3); les dons qui lui sont faits sont déductibles aux fins de l'impôt sur le revenu.

Pour plus d'information, contactez l'AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC) :
Adresse municipale : 119 West 24th Street, 6th Floor, New York, NY 10011, É.-U.
Adresse postale : 101 West 23rd Street, Suite 2227, New York, NY 10011, É.-U.
Téléphone : +1-212-367-1279
Télécopie : +1-646-365-3452
Courriel : avac@avac.org
Site Internet : www.avac.org
Site Internet : www.aidsvaccineclearinghouse.org