



INTERNATIONAL
PARTNERSHIP *for*
MICROBICIDES

DOCUMENT
D'INFORMATION

Essais cliniques de l'IPM



FÉVRIER 2008
4^e édition

Quelle est la situation de l'épidémie mondiale du sida ?

Le sida est la maladie infectieuse qui cause le plus grand nombre de décès à l'échelle mondiale – à savoir plus de 2 millions de vies par an. Chaque jour, près de 7 000 personnes de plus contractent le VIH, le virus responsable du sida ; environ 33 millions de personnes vivent actuellement avec l'infection à VIH. Dans de nombreuses régions du monde, en plus de représenter une tragédie humaine, le sida est devenu un désastre social et économique qui ne cesse de s'amplifier. Dans plusieurs pays africains, plus de 15 pour cent de la population est séropositive au VIH et l'épidémie est de plus en plus grave dans certaines régions d'Asie, d'Europe de l'Est et dans d'autres parties du monde.

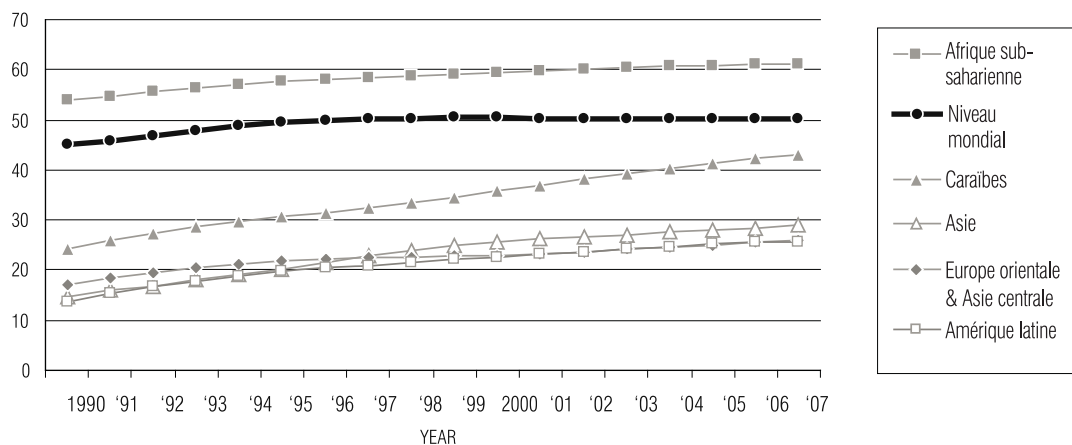
Un microbicide a le potentiel de donner aux femmes le pouvoir de se protéger contre l'infection par le VIH, ce qui pourrait sauver des millions de vies.

Quelles sont les répercussions sur les femmes ?

Les femmes et les filles portent une lourde part du fardeau de l'épidémie du sida qui ne cesse d'augmenter. En Afrique subsaharienne, 61 pour cent des adultes vivant avec le VIH sont des femmes et la prévalence du VIH est trois fois plus importante parmi les femmes âgées de 15 à 24 ans, que parmi les hommes du même groupe d'âge. Le sida affecte aussi grandement les femmes de nombreux pays industrialisés. Aux États-Unis, le sida est une cause principale de décès parmi les femmes d'ascendance afro-américaine âgées de 25 à 34 ans. À l'échelle mondiale, plus de 15 millions de femmes vivent actuellement avec le VIH.

Les femmes deviennent infectées par le VIH à une vitesse plus rapide que les hommes, en raison principalement de leur prédisposition biologique accrue, ainsi que de l'inégalité profonde entre les sexes. De nombreuses femmes ont très peu ou pas du tout de contrôle sur les

Pourcentage des adultes (15+) vivant avec le VIH qui sont des femmes, 1990–2007



Source : ONUSIDA/OMS, « AIDS Epidemic Update » (Dernières nouvelles sur l'épidémie du sida), décembre 2007

circonstances dans lesquelles elles ont des rapports sexuels et souvent ne sont pas en mesure de pouvoir négocier l'usage de préservatifs. Un microbicide a le potentiel de donner aux femmes le pouvoir de se protéger contre l'infection par le VIH, ce qui pourrait sauver des millions de vies.

Le développement de microbicides est un processus long et onéreux. Bien qu'aucun n'ait encore été approuvé pour utilisation, des dizaines d'agents qui interrompent l'infection par le VIH ont été identifiés et sont à l'étude en vue d'une utilisation comme microbicides.

Qu'est-ce qu'un microbicide ?

Les microbicides sont des produits vaginaux conçus pour prévenir et réduire les risques de transmission du VIH lors des rapports sexuels. Un microbicide pourrait prendre la forme d'une gelée, d'un comprimé vaginal, d'une pellicule ou d'un anneau vaginal diffusant progressivement le principe actif. Il s'agirait d'un complément utile à d'autres mesures de prévention du VIH, tels l'éducation sur la réduction des risques sexuels, la distribution de préservatifs, le counselling et les tests volontaires, le dépistage et le traitement d'infections sexuellement transmissibles, les campagnes de lutte contre la stigmatisation, les mesures de sécurité pour les banques de sang, la circoncision masculine et un jour, espérons-le, un vaccin.

Le développement de microbicides est un processus long et onéreux. Bien qu'aucun n'ait encore été approuvé pour utilisation, des dizaines d'agents qui interrompent l'infection par le VIH ont été identifiés et sont à l'étude en vue d'une utilisation comme microbicides.

Comment les microbicides sont-ils testés ?

Tous les candidats microbicides doivent d'abord être soumis à un programme rigoureux de dépistage et d'essais en laboratoire afin de s'assurer de leur innocuité avant d'être testés sur des êtres humains. Ce programme intensif d'essais précliniques peut prendre d'une à plusieurs années à compléter. Une fois qu'un candidat microbicide a réussi à passer tous ces tests, il peut passer au stade des séries d'essais cliniques chez l'homme.

Les essais cliniques ont lieu de manière séquentielle : tout d'abord pour déterminer l'innocuité du produit puis pour en tester l'efficacité (la capacité à empêcher l'infection par le VIH). Les essais initiaux d'innocuité mettent en jeu un petit nombre de femmes dans des conditions cliniques soigneusement contrôlées. Des études plus importantes sur l'innocuité, dans lesquelles le microbicide est administré à davantage de femmes sur de plus longues périodes, ont alors lieu afin d'obtenir une base plus vaste de données sur l'innocuité du produit.

Les essais d'efficacité clinique pour tester la capacité du microbicide à prévenir une infection par le VIH peuvent uniquement avoir lieu après l'achèvement des études d'innocuité. Ces essais exigent la participation d'un grand nombre de femmes et doivent être menés dans des endroits à forte incidence de nouvelles infections par le



Photo courtoisie de Photoshare, un service du Projet INFO

VIH, afin de permettre aux chercheurs de voir une différence entre les taux d'infection de celles qui utilisent les microbicides candidats et celles qui ne les utilisent pas.

Les essais d'innocuité cliniques peuvent prendre de un à deux ans, alors que les essais d'efficacité peuvent prendre trois années ou davantage et nécessiter des milliers de volontaires. Par conséquent, le coût total du développement de microbicides peut s'élever à des centaines de millions de dollars.

Si les essais cliniques démontrent qu'un produit est sûr et efficace, les autorités nationales et régionales de réglementation considèrent alors la possibilité d'autoriser son utilisation sous licence. (Voir le glossaire pour plus de renseignements sur la terminologie couramment utilisée et celle des essais cliniques.)

Qu'est-ce que l'IPM ?

Le Partenariat international pour des microbicides (IPM), fondé en 2002, est un partenariat à but non lucratif pour le développement de produits (PDP). Il vise à réduire la transmission du VIH en accélérant le développement et la disponibilité de microbicides sûrs et efficaces pour les femmes des pays en voie de développement.



L'IPM travaille à rehausser l'efficacité du développement et des essais cliniques de microbicides.

Par ses partenariats avec le secteur privé (sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques et organismes de recherche clinique), des organismes à but non lucratif et des établissements universitaires, l'IPM travaille à rehausser l'efficacité du développement et des essais cliniques de microbicides.

L'IPM mène ou prépare diverses activités de recherche et de développement de microbicides. Notamment en matière de :

- sélection de composés
- conception de formulations optimales
- acquisition d'ententes de licences et développement de produits microbicides
- établissement de capacités de fabrication en vue d'essais sur l'innocuité
- développement de centres de recherche clinique
- réalisation d'essais sur l'innocuité
- réalisation d'études d'acceptabilité des produits
- mise en application d'essais d'efficacité à grande échelle

L'IPM identifie les technologies les plus prometteuses et investit ses ressources pour aider à les développer en produits. À partir des leçons tirées de la recherche sur le traitement du VIH, l'IPM développe et teste une nouvelle génération de microbicides candidats fortement actifs contre le VIH. Ces produits candidats sont parmi les premiers à utiliser des ingrédients comme les inhibiteurs d'entrée et ceux de la transcriptase inverse, qui visent à interrompre l'infection en ciblant des étapes spécifiques du cycle de réplication du VIH.

À quel stade en sont les essais cliniques de l'IPM ?

L'IPM parraine des essais sur l'innocuité de microbicides dans des centres de recherche clinique en Belgique, au Kenya, au Rwanda, en Tanzanie et en Afrique du Sud. Ces études évaluent l'innocuité et l'acceptabilité du gel à la dapivirine (TMC120) et de l'anneau vaginal. La dapivirine est conçue pour prévenir ou interrompre la réplication du VIH dans les cellules humaines.

L'IPM travaille aussi à identifier et à rehausser la capacité de recherche dans une vingtaine d'autres centres de recherche clinique ou davantage dans des régions à incidence élevée, en vue d'éventuelles études sur l'efficacité de la dapivirine et d'autres microbicides

candidats. Les essais d'efficacité à grande échelle de l'IPM sont conçus pour répondre à cette question principale, à savoir : le produit est-il sûr et efficace en matière de prévention de la transmission du VIH chez les femmes séronégatives pour le VIH ?

Qui participera aux essais cliniques de l'IPM ?

En général, les essais cliniques de microbicides de l'IPM recrutent des femmes en bonne santé, séronégatives et vulnérables à l'infection par le VIH. Des hommes seront également recrutés pour certains essais cliniques de l'IPM, afin d'évaluer l'innocuité des produits microbicides.

ÉTUDE	NOM DE L'ÉTUDE	LIEU	n*	ÉTAT
IPM001	Innocuité de l'anneau vaginal à la dapivirine	Belgique	12	Terminée
IPM003	Innocuité du gel à la dapivirine	Afrique du Sud, Rwanda, Tanzanie	112	Terminée
IPM004	Pharmacocinétique du gel à la dapivirine	Afrique du Sud	18	Terminée
IPM005B	Innocuité du gel à la dapivirine	Belgique	36	Terminée
IPM007	Protocole en cas de séroconversion	Divers	S/O	Prévue
IPM008	Innocuité de l'anneau vaginal à la dapivirine	Belgique	13	Terminée
IPM009	Efficacité de la dapivirine	Divers	À déterminer	Prévue
IPM010	Tolérance masculine au gel à la dapivirine	Belgique	36	Prévue
IPM011	Innocuité et acceptabilité de l'anneau vaginal placebo	Afrique du Sud, Kenya, Tanzanie	200	En cours
IPM012	Pharmacocinétique du gel à la dapivirine	Belgique	36	En cours
IPM013	Pharmacocinétique de l'anneau vaginal à la dapivirine	Belgique	60	Prévue
IPM014	Innocuité du gel à la dapivirine	Afrique du Sud, Malawi, Tanzanie	320	Prévue
IPM015	Innocuité de l'anneau vaginal à la dapivirine	Afrique du Sud, Tanzanie	280	Prévue
IPM017	Innocuité de l'anneau vaginal à la dapivirine	Belgique	46	Prévue
IPM018	Faisabilité de l'anneau vaginal	Belgique	24	Terminée
IPM020	Innocuité du gel à la dapivirine	États-Unis	140	Prévue
IPM021	Innocuité de l'anneau vaginal à la dapivirine	Europe	140	Prévue

* Estimation du nombre de volontaires dans l'essai

Du fait des changements fréquents dans la conception des essais cliniques, visitez le site Internet de l'IPM (section des Activités cliniques) pour la liste la plus récente des essais cliniques de l'IPM.

Pas toutes les femmes qui se portent volontaires à de tels essais peuvent y être enrôlées. Divers facteurs peuvent rendre certaines femmes inadmissibles à un essai de microbicide, y compris la grossesse ou l'allaitement, la séropositivité au VIH ou le fait de ne pas pouvoir ou vouloir s'engager à des visites régulières à la clinique ou à d'autres exigences de l'étude.

La protection de la santé et du bien-être des milliers de femmes d'Afrique et d'Europe qui choisissent de participer à nos essais cliniques de microbicides est une priorité pour l'IPM et ses équipes de recherche.

Que sont le « consentement éclairé » et la « norme de soins » ?

Le *consentement éclairé* est le mécanisme par lequel on fournit, à chaque volontaire potentiel, des renseignements sur l'étude clinique envisagée, pour l'aider à prendre la décision d'y participer ou non. Tous ceux qui choisissent de s'enrôler dans un essai clinique doivent autoriser leur participation de manière légale. Le consentement éclairé est strictement régi par les codes de déontologie internationaux et supervisé par des comités locaux d'éthique.

L'IPM s'engage à ce que tous les participants à ses essais aient exprimé leur consentement éclairé, fondé sur une compréhension claire de l'étude et des risques et avantages potentiels d'une participation. L'IPM reconnaît que le consentement éclairé est une démarche continue qui nécessite des discussions périodiques avec les participants pour s'assurer qu'ils comprennent encore l'étude et demeurent consentants à y prendre part. On peut vérifier occasionnellement le degré de compréhension des participants quant aux concepts critiques du processus de consentement éclairé. Tout participant est libre d'abandonner un essai clinique à tout moment, sans aucune pénalité.

La protection de la santé et du bien-être des milliers de femmes d'Afrique et d'Europe qui choisissent de participer à nos essais cliniques de microbicides est une priorité pour l'IPM et ses équipes de recherche.

La *norme de soins* concerne les services, les protections et les droits fournis aux participants d'essais cliniques. À la suite d'un rigoureux processus d'examen éthique et de contrôle par des pairs, l'IPM a élaboré des lignes directrices exhaustives pour le déroulement de ses essais cliniques. Ces lignes directrices décrivent l'engagement de l'IPM à fournir à tous les participants des services continus de counselling sur la réduction des risques, des préservatifs masculins et féminins, des traitements aux personnes contractant le VIH au cours de l'essai, ainsi que des traitements et une compensation dans la rare éventualité de préjudices physiques découlant de la participation à l'essai clinique. Le document intitulé *Lignes directrices pour les essais cliniques de l'IPM* est disponible à www.ipm-microbicides.org/guidelines.htm.

Quels soins seront donnés aux participants qui contractent le VIH au cours de l'essai clinique ?

Pour les aider à ne pas contracter le VIH, tous les participants aux essais cliniques de l'IPM reçoivent, tout au long de l'étude, du counselling sur la prévention, ainsi que des condoms et des tests et des traitements pour les infections sexuellement transmissibles.

Dans ses lignes directrices sur le déroulement des essais cliniques, l'IPM s'est engagé à fournir un traitement antirétroviral adéquat à tous les participants qui contractent le VIH au cours d'un essai clinique. Le début

du traitement se basera sur les directives du gouvernement du pays hôte en matière de thérapie antirétrovirale. Toutefois, si de telles directives n'existent pas, on utilisera celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'IPM assumera le coût des antirétroviraux pour ces personnes, pendant et après l'étude, jusqu'à ce qu'un programme national comble ce besoin.

Les individus qui se portent candidats à un essai clinique de l'IPM mais qui ne sont pas retenus parce qu'ils sont déjà séropositifs au VIH (donc « inadmissibles ») recevront du counselling post-test et un soutien psychosocial. On leur fournira initialement ces services au centre d'étude, puis on les référera à des services de santé dans leur communauté. L'IPM procède à l'établissement d'ententes cadres avec des fournisseurs locaux à proximité de chaque centre d'étude, afin que les candidats qui ne sont pas retenus puissent recevoir du soutien.

Comment les communautés hôtes sont-elles impliquées dans la recherche clinique ?

L'IPM considère la recherche clinique comme un partenariat avec les communautés hôtes. Il est voué à une participation à part entière des communautés dans tous les aspects de la planification, de l'élaboration du protocole, du recrutement et de la réalisation des essais cliniques. Chaque centre de recherche clinique de l'IPM établira un processus de consultation communautaire dès le début de la planification des essais cliniques. Les équipes de recherche aux centres d'étude de l'IPM utiliseront également toute une variété d'approches pour s'enquérir des points de vue de la communauté et impliquer ses membres à titre de partenaires. Les activités impliquant la communauté pourraient inclure le parrainage de

Même un microbicide qui ne serait que partiellement efficace pourrait prévenir des millions de nouvelles infections et réduire l'incidence générale du VIH dans plusieurs régions du monde.

programmes éducatifs, des tribunes communautaires occasionnelles, des sondages auprès de la communauté, la communication avec les médias locaux et nationaux, la création d'un poste de « représentant communautaire » au sein de l'équipe de l'étude, et la collaboration avec des organismes non gouvernementaux pour renseigner la communauté au sujet de l'étude et solliciter du feedback.

Combien de temps d'ici à l'avènement d'un microbicide disponible à l'échelle mondiale?

Combien de temps d'ici à l'avènement d'un microbicide disponible à l'échelle mondiale ?

Des microbicides candidats de la première génération, seulement deux demeurent désormais dans des essais d'efficacité à grande échelle. Une nouvelle génération de microbicides est actuellement bien avancée dans des études d'innocuité et d'acceptabilité. Étant donné les délais actuels de développement de produits, un microbicide pourrait être disponible d'ici cinq à sept ans. L'homologation de produits microbicides pourrait se faire par « générations » successives. Le développement et la mise à l'essai de microbicides améliorés et de nouvelles combinaisons de microbicides se poursuivront après l'avènement d'un premier microbicide.

Les microbicides n'auront un impact durable sur l'épidémie du sida que s'ils sont largement accessibles aux femmes courant le plus grand risque d'infection. Différents volets du travail de l'IPM sont animés par le désir de préparer la distribution rapide de microbicides à l'échelle mondiale. L'IPM cherche à identifier des produits candidats peu coûteux à

fabriquer, en vue de les mettre à l'essai et de les développer. Il a déjà signé des ententes avec des partenaires commerciaux pour assurer son droit de distribuer des produits dans les pays en voie de développement. L'IPM œuvre à identifier des stratégies de réglementation propices à un examen rapide de microbicides par les agences de réglementation d'importants pays en développement ainsi que des États-Unis et d'Europe. De plus, il collabore avec des donateurs et des organismes internationaux à mettre sur pied des mécanismes de financement adéquats destinés à soutenir l'accès mondial aux microbicides.

Ce document est révisé régulièrement afin de refléter les plus récentes informations au sujet des essais cliniques de l'IPM. Pour plus de renseignements, consultez notre site Internet (www.ipm-microbicides.org) ou envoyez-nous un courrier électronique à info@ipm-microbicides.org.



Crédit photo: Karl Grod

Glossaire

Événement indésirable : Dans les essais cliniques de microbicides, un événement indésirable est n'importe quel signe défavorable et involontaire (par exemple, une observation de laboratoire anormale), une maladie ou un symptôme associé de manière temporelle à l'usage d'un microbicide, qu'il soit ou non considéré comme étant relié à l'utilisation du microbicide en cours d'étude.

Groupe témoin : Le groupe témoin est un sous-groupe de la population qui participe à un essai clinique. En général, les individus qui font partie du groupe témoin reçoivent un placebo au lieu du microbicide ou de toute autre intervention à l'étude. À la fin d'un essai de microbicide, les chercheurs comparent le taux d'infection à VIH parmi les personnes du " groupe d'intervention " (celles qui ont utilisé le microbicide candidat) et celui du groupe témoin. En cas de différence statistiquement significative entre le nombre d'infections dans les deux groupes, avec moins de cas d'infection parmi le groupe utilisant le microbicide, cela indique que le microbicide a probablement fourni un certain degré de protection contre l'infection.

Efficacité : L'efficacité d'un produit fait référence à sa capacité de produire l'effet souhaité. Dans le cas des essais cliniques de microbicides, il s'agit de la capacité du produit à protéger quelqu'un contre une infection par le VIH et peut-être contre d'autres pathogènes. (Voir ci-dessous pour plus de renseignements sur les phases de la recherche clinique.)

Microbicides de première et prochaine génération :

Les microbicides de première génération ont été développés pendant les années 1990 et comprennent des produits qui forment des barrières physiques contre le VIH ou qui altèrent la chimie du vagin avec comme objectif de réduire le risque d'infection par le VIH. Les microbicides de prochaine génération sont des produits à action spécifique contre le VIH qui utilisent notamment des médicaments antirétroviraux. L'IPM concentre ses efforts de développement de produits sur cette prochaine génération de microbicides candidats.

Incidence : L'incidence désigne le nombre ou le taux de nouveaux cas d'infection au cours d'une période donnée. Par exemple, un taux annuel d'incidence du VIH de deux pour cent signifie que deux pour cent de la population a nouvellement contracté l'infection à VIH au cours d'une année donnée.

Mécanisme d'action : Le mécanisme d'action fait référence à la manière dont un microbicide ou un autre produit protège contre l'infection. Plusieurs mécanismes d'action différents sont à l'étude dans différents microbicides candidats. Un microbicide pourrait tuer le VIH ou l'immobiliser autrement ; former une barrière entre le virus et le tissu vaginal ; rehausser les défenses naturelles du vagin contre le VIH ou empêcher le virus de se répliquer après son entrée dans les cellules.

Pharmacocinétique (PK) : La pharmacocinétique désigne l'étude de l'action des médicaments dans le corps humain, en particulier le temps requis pour leur absorption, leur durée d'action, leur distribution dans le corps et leur excrétion. Les études de pharmacocinétique aident les chercheurs à déterminer l'usage et le dosage adéquats des médicaments.

Phases de la recherche clinique : Les essais cliniques de mesures préventives chez les êtres humains se déroulent généralement en trois " phases " typiques : innocuité, innocuité élargie et efficacité.

■ **Études sur l'innocuité :** Ces études enrôlent un petit groupe de personnes pour évaluer l'innocuité d'un produit, déterminer une échelle de dosage sûre, identifier des effets indésirables et mesurer l'acceptabilité du produit auprès des volontaires participant aux essais. Les études sur l'innocuité sont aussi appelées études de " phase I ".

■ **Études élargies sur l'innocuité :** Le produit en cours d'évaluation est mis à l'essai sur un groupe comportant davantage de personnes et sur une plus longue durée, afin de poursuivre l'évaluation de son innocuité, du dosage adéquat et de son acceptabilité. Ces études sont également appelées des essais de " phase I/II " ou de " phase II ".

■ **Études sur l'efficacité :** Ces études évaluent l'efficacité d'un produit. Dans le cas de microbicides, elles testent la capacité d'un produit à protéger des personnes contre une infection par le VIH et peut-être contre d'autres pathogènes. Un grand nombre de personnes est habituellement enrôlé dans des essais sur l'efficacité d'interventions pour la prévention du VIH. Des milliers de femmes participeront à certains essais sur l'efficacité de microbicides. Ces essais sont aussi appelés essais de " phase III ".

Placebo : Un placebo est une formulation inactive sans valeur préventive ni thérapeutique et dont l'usage a été prouvé comme ne comportant aucun risque. Dans la plupart des études cliniques, les participants au groupe témoin reçoivent un placebo au lieu du produit à l'étude. Cela permet aux chercheurs de comparer les effets de l'intervention étudiée par rapport au placebo.

Prévalence : La prévalence fait référence au nombre ou au taux d'infections actuelles sévissant dans une population. Par exemple, un taux de prévalence du VIH de 15 pour cent signifie que 15 pour cent de la population vit actuellement avec une infection par le VIH.

Principal critère d'évaluation : Le principal critère d'évaluation est le résultat général que le protocole de l'essai clinique vise à évaluer.

Protocole : Tous les essais cliniques reposent sur un protocole ou plan d'étude. Le protocole décrit comment une étude sera organisée et mise en œuvre pour répondre à des questions spécifiques de recherche et pour protéger la santé des volontaires participant aux essais. Il décrit les types de personnes recherchées pour participer aux essais, l'échéancier des tests, les interventions, médicaments et dosages, ainsi que la durée de l'étude.

Essais contrôlés randomisés à double insu : Les participants à des études sur l'efficacité sont habituellement assignés au hasard soit à un groupe d'intervention (qui reçoit le microbicide candidat), soit à un groupe témoin (qui reçoit un placebo inerte et non médicamenteux). Ces essais sont appelés " à double insu " parce que ni le participant aux essais ni le personnel de l'équipe de recherche sur place ne savent qui reçoit le microbicide candidat ou qui le placebo.

Protocole en cas de séroconversion : Le protocole en cas de séroconversion est le plan d'action de l'équipe de recherche dans l'éventualité où un volontaire à un essai contracterait le VIH en cours d'essai. Faisant partie du protocole officiel de l'étude, il peut faire appel à des soins et à des traitements anti-VIH normaux pour le participant, ainsi qu'à son renvoi à une sous-étude comprenant uniquement des personnes séropositives pour le VIH.

Études de tolérance : Les études de tolérance masculine sont conçues pour examiner l'innocuité des microbicides sur les hommes.



IPM MISSION:

L'IPM a pour mission de prévenir la transmission du VIH en accélérant le développement et la disponibilité de microbicides sûrs et efficaces, pour les femmes des pays en voie de développement.

SIÈGE SOCIAL:

8401 Colesville Road
Suite 200
Silver Spring, MD 20910
États-Unis

IPM BELGIQUE:

Rue du Trône, 98
3e étage
1050 Brussels
Belgique

IPM AFRIQUE DU SUD:

Zomerlust Estate
PricewaterhouseCoopers Building
Bergriver Boulevard, Paarl, 7646
P.O. Box 3460, Paarl, 7620
Afrique du Sud

IPM – CTM FACILITY:

3894 Courtney Street
Suite 170
Bethlehem, PA 18017
États-Unis

www.ipm-microbicides.org