

## **PROPHYLAXIE VIH PRÉ-EXPOSITION:**

### **Prévenir l'infection...et les scandales**

présenté par

**Mme Madzouka Kokolo**

le 12 mai 2009, au 77<sup>e</sup> Congrès de l'ACFAS, à Ottawa, Ontario, Canada

Section 400 – Sciences Sociales, Colloque no. 417

(La recherche dans des contextes de vulnérabilité engagement du chercheur et enjeux éthiques)



## **INTRODUCTION**

La recherche préventive en matière de VIH comprend une nouvelle approche appelée prophylaxie pré-exposition (PrEP)<sup>1</sup>. L'hypothèse scientifique est que si des personnes séronégatives "à haut risque" prennent régulièrement des antirétroviraux oraux, elles pourraient être protégées au moment de contacts massifs ou répétés avec le virus<sup>2</sup>.

## **PROBLÉMATIQUE**

Plusieurs des premiers essais cliniques impliquant des sujets humains ont été arrêtés prématurément, notamment au Cambodge et au Cameroun<sup>3-5</sup>. Fait notable, ces suspensions résultaient non pas d'une décision scientifique, mais de pressions populaires, basées sur l'argument fondamental que les essais n'étaient pas éthiques. Plus récemment, cependant, l'intérêt pour la PrEP est devenu plus positif<sup>6</sup> et elle est de plus en plus considérée comme la prochaine nouvelle option potentiellement disponible pour la prévention de l'infection au VIH<sup>7</sup>.

Le présent essai met en parallèle quelques arguments communément avancés suggérant que la PrEP n'est pas éthique et des arguments soutenant la pertinence de cette approche.

## **DISCUSSION**

### **1. Bases scientifiques**

Bien que les antirétroviraux soient efficaces pour les personnes séropositives, on ne sait pas si c'est le cas pour des personnes séronégatives<sup>8</sup>. Les essais cliniques testant la PrEP pourrait mettre les participant(e)s en danger, surtout si ils(elles) se sentent protégé(e)s et négligent d'appliquer le standard comportemental de prévention. De plus, même si le médicament est efficace mais que certains des sujets prennent un placebo (produit biologiquement inactif), ceux-ci ne seront pas protégés du tout, ce qui augmente encore plus leur risque. Par ailleurs, une étude de cas a montré l'inefficacité de la PrEP<sup>9</sup>.

Cependant, il faut comprendre que toute intervention biomédicale doit être testée selon un processus scientifiquement établi avant d'être autorisée par les institutions compétentes. Le principe de plausibilité biologique est un des éléments fondamentaux justifiant la recherche clinique mais le meilleur standard est représenté par les essais cliniques randomisés contrôlés par un placebo. Cette méthode aide à minimiser les effets dus au hasard et à maximiser la validité des résultats. Il est vrai que, pour l'instant, les seules preuves scientifiques supportant la PrEP proviennent d'études in-vitro, de modèles mathématiques<sup>10</sup>, d'essais conduits sur des animaux<sup>11</sup> et sur un nombre limité d'êtres humains (Dumond 2007). Jusque là, seulement deux essais cliniques ont suggéré que l'approche est sécuritaire, les auteurs se basant sur une période de suivi de 3 à 12 mois<sup>12</sup>. Des lignes directrices éthiques applicables à la PrEP ont récemment été publiées<sup>13-15</sup> et tout essai clinique impliquant des êtres humains doit être approuvé, en vertu de ces principes, par un(des) comité(s) d'éthique. Ces principes incluent le devoir, pour les chercheurs, d'assurer la protection des sujets de leurs études, y compris la responsabilité de leur faire comprendre la nature expérimentale des essais et d'assurer l'accès au meilleur standard de prévention en vigueur (éducation/counseling, condoms).

## **2. Besoin**

Il existe déjà des moyens reconnus efficaces et effectifs pour prévenir l'infection au VIH (éducation/counseling, condoms, prévention/traitement des maladies sexuellement transmissibles, circoncision masculine). Assurer l'accessibilité géographique et financière de ces interventions permettrait un meilleur contrôle de l'épidémie du Sida, et les efforts dans ce sens n'ont, à ce jour, pas été suffisants<sup>16</sup>.

Toutefois, les mesures préventives basées sur l'approche comportementale ne semblent pas être suffisantes pour contrôler la pandémie. Certaines personnes, notamment les femmes, dans certaines cultures, n'ont pas accès à des programmes éducatifs et/ou ne peuvent pas négocier l'utilisation du préservatif. D'autres personnes ne veulent simplement pas s'abstenir de relations sexuelles et/ou utiliser de préservatifs, par préférence personnelle ou sous la pression de leurs pairs. D'autres encore -personnes séronégatives ou couples sérodifférents- désirent des enfants et choisissent donc parfois de ne pas utiliser le préservatif, contraceptif par nature. Telle les pilules contraceptives, la PrEP pourrait donc constituer une option supplémentaire intéressante pour certaines populations à risque.

## **3. Recherche transnationale**

Les populations ciblées pour tester la PrEP sont souvent aussi des populations vulnérables<sup>17</sup> (travailleuses du sexe, personnes utilisant des drogues injectables, homosexuels...), la plupart vivant dans des pays en développement<sup>18</sup>, ce qui accroît le risque d'exploitation des sujets des essais. L'histoire de la recherche scientifique, même récente, est entachée d'exemples de torts causés à des sujets d'études: atrocités commises sur les Juifs dans l'Allemagne Nazie

(années 1940s), absence de traitement pour les Noirs américains souffrant de syphilis à Tuskegee (1932-1972), études sur l'AZT contrôlées par l'absence de traitement en Afrique, dans les Caraïbes et en Thaïlande (années 1990)...

Nonobstant, les chercheurs impliqués ont soutenu que leurs protocoles et pratiques sont conformes aux guides éthiques en vigueur<sup>19, 20</sup> (ex: Déclaration d'Helsinki<sup>21</sup> et ICH-GCP<sup>22</sup>). Et plusieurs scientifiques ont déploré l'arrêt précoce de ces études qui auraient pu contribuer à démontrer l'efficacité d'un nouveau moyen de lutte contre la propagation de l'infection au VIH<sup>23</sup>.

#### **4. Accès à la PrEP (en cas de succès des essais)**

Si la PrEP est prouvée sécuritaire et efficace pour la prévention du VIH, sa mise en œuvre pourrait faire face aux mêmes obstacles que l'approche comportementale (éducation/counseling, préservatifs masculins et féminins): manque de soutien financier et de lobbying<sup>16</sup>. Les antirétroviraux thérapeutiques sont encore loin d'être universellement accessibles, particulièrement dans les pays en développement et les populations-clé à risque accru, où la prévalence du VIH/Sida est la plus élevée<sup>24</sup>. Si la PrEP est approuvée, elle pourrait faire compétition à la thérapie, sur le plan du financement. Par ailleurs, certaines des populations-cibles (travailleuses du sexe, utilisateurs de drogues injectables, homosexuels...) sont communément négligées sur le plan politique. Il pourrait être difficile voire impopulaire, pour des dirigeants, de justifier le recours à des fonds publics limités pour le traitement préventif de populations très souvent hautement stigmatisées dans leur communauté.

Gilead Sciences, Inc. est la compagnie pharmaceutique qui produit Viread® (ténofovir) et Truvada® (emtricitabine/ténofovir)<sup>25</sup>, les deux pilules les plus utilisées dans les essais cliniques pour la PrEP<sup>5</sup>. Gilead a mis en place, en 2003, un Programme d'Accès grâce auquel les pays en développement qui y sont éligibles peuvent obtenir ces deux produits, aux fins de thérapie, à coût réduit<sup>26</sup>. Gilead a déclaré que ce programme pourrait être étendu à la PrEP, si elle est prouvée efficace.

#### **5. Rapport coût-bénéfice**

Le rapport coût-bénéfice devra aussi être soigneusement évalué par rapport aux moyens des communautés concernées et aussi en comparaison au coût des autres approches disponibles, qu'elles soient comportementales (programmes éducatifs, condoms) ou biomédicales (traitement des maladies sexuellement transmissibles, circoncision masculine). L'intégration de la PrEP dans les standards de soins pourrait donc nécessiter de sérieuses transformations pour certains systèmes de santé qui devront, entre autres, assurer: un certain degré couverture des frais des antirétroviraux préventifs, l'accès à ces médicaments pour les populations-cibles (à définir avec soin), la disponibilité des autres approches préventive –en complément de la PrEP<sup>27</sup>, le suivi médical régulier des utilisateurs

de la PrEP (observance du traitement, désinhibition sexuelle, toxicité à long terme, taux de séroconversion malgré la prophylaxie, développement de résistance).

Néanmoins, une analyse a suggéré que la PrEP pourrait avoir un bon rapport coût-bénéfice pour les personnes ayant des comportements à haut risque ou à risque extrême et si l'efficacité de l'intervention est d'au moins 50%<sup>28</sup>. La plupart des essais cliniques en cours ou en planification ont pris ce chiffre en considération pour la détermination de leur taille d'échantillon. Environ la moitié des équipes de recherche qui évaluent la PrEP ont considéré faire des tests de résistance médicamenteuse. Quelques-unes ont des partenariats avec les autorités des pays hôtes.

## CONCLUSION

La recherche testant la prophylaxie pré-exposition est incontestablement délicate mais de plus en plus de scientifiques et de commanditaires semblent s'y intéresser. Cette approche expérimentale impliquera bientôt le nombre impressionnant de 20000 participants. Bien que cette approche soit porteuse d'espoir, il est essentiel que toutes les parties prenantes –incluant le public- demeurent conscientes des défis méthodologiques et éthiques relatifs à cette approche, que les essais soient soigneusement planifiés et leur qualité scrupuleusement vérifiée de façon indépendante, qu'il y ait de solides garanties pour la protection des sujets durant les études, et qu'il y ait de clairs bénéfices pour les sujets et les communautés participantes après les essais.



**Contact :** Mme Madzouka Kokolo  
mkoko092@uottawa.ca

## Reference List

1. Bouvet E. Prophylaxie médicamenteuse pré exposition - microbicides, prophylaxie pré exposition par le ténofovir (PrEP). *Medecine et Maladies Infectieuses* 2007; 37(Supplement 1):S16-S17.
2. AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention – A Fact Sheet for Advocates. [http://www.prepwatch.org/pdf/Basics/AVAC\\_PrEP\\_factsheet.pdf](http://www.prepwatch.org/pdf/Basics/AVAC_PrEP_factsheet.pdf) . 2008. Consulté le 12 juin 2008.
3. Kokolo M. Éthique et recherche dans les pays du sud: le cas des essais cliniques avec le ténofovir au Cameroun. 2005. [Non publié, disponible sur demande: mkoko092@uottawa.ca]
4. Mills E, Rachlis B, Wu P, Wong E, Wilson K, Singh S. Media reporting of tenofovir trials in Cambodia and Cameroon. *BMC International Health and Human Rights* 2005; 5:6-12.
5. AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). PrEP Trials Table. [http://www.prepwatch.org/pdf/Trials/PrEP\\_trials\\_table.pdf](http://www.prepwatch.org/pdf/Trials/PrEP_trials_table.pdf) . 2008. Consulté le 12 juin 2008.
6. Kort R, Flynn M, Gilden D et al. The XVII International AIDS Conference Impact Report: From Evidence to Action. International AIDS Society, editor. 2008.
7. AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). Anticipating the Results of PrEP Trials - A powerful new HIV prevention tool may be on the horizon. Are we prepared? AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). Août 2008.
8. Fankam J. Bioéthique : le Tenofovir anime le débat. *Cameroon Tribune*. 7 juin 2006.
9. Prada N, Davis B, Jean-Pierre P et al. Drug-susceptible HIV-1 infection despite intermittent fixed-dose combination tenofovir/emtricitabine as prophylaxis is associated with low-level viremia, delayed seroconversion, and an attenuated clinical course. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2008; 49(2):117-122.
10. Abbas U, Anderson R, Mellors J. Potential Impact of Antiretroviral Chemoprophylaxis on HIV-1 Transmission in Resource-Limited Settings. *PLoS ONE* 2007; 2(9):e875.
11. [Anonymous]. AIDS / HIV Prophylaxis. Animal Research Info, editor. [http://www.animalresearch.info/en/medical/diseasesresearch/HIV\\_prophylaxis](http://www.animalresearch.info/en/medical/diseasesresearch/HIV_prophylaxis) . 2009. Consulté le 1<sup>er</sup> mai 2009.
12. Peterson L, Taylor D, Roddy R et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of HIV Infection in Women: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS Clinical Trials* 2007; 2(5):e27.
13. Joint United Nations Programme for HIV/AIDS (UNAIDS), World Health Organization (WHO). Ethical Considerations in Biomedical HIV prevention research. [http://data.unaids.org/pub/Report/2007/jc1399-ethicalconsiderations\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2007/jc1399-ethicalconsiderations_en.pdf) . 2007. United Nations. Consulté le 1er juillet 2008.

14. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). Good participatory practice - Guidelines for biomedical HIV prevention trials. [http://data.unaids.org/pub/Manual/2007/jc1364\\_good\\_participatory\\_guidelines\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Manual/2007/jc1364_good_participatory_guidelines_en.pdf) . 2007. Consulté le 1<sup>er</sup> juillet 2008.
15. Lagakos S, Gable A, et al. Methodological Challenges in Biomedical HIV Prevention Trials. Board on Global Health; Institute of Medicine; 2008.
16. Selemogo M. HIV pre-exposure prophylaxis trials: socio-economic and ethical perspectives for sub-Saharan Africa. African Journal of AIDS Research (AJAR) 2008; 7(2):243-247.
17. Act Up Paris. Gilead organise la contamination des travailleuses du sexe. <http://www.actupparis.org/>. 16 juillet 2004.
18. Kokolo M, Fergusson D, Cameron W. Pre-exposure prophylaxis: a rising star in HIV prevention research? 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR) , Poster P181. 2009.
19. Singh J, Mills E. The Abandoned Trials of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV: What Went Wrong? PLoS Medicine 2005; 2(9):e234.
20. Hammer P, Lundstrom T. The Trials of Tenofovir: Mediating the Ethics of Third World Research. University of Technology Sydney Law Review: <http://www.austlii.edu.au/au/journals/UTSLRev/2005/9.html> 7[184]. 2005. Consulté le 21 octobre 2008.
21. World Medical Association. DECLARATION OF HELSINKI - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [9], -5. 2008.
22. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf> . 10 juin 1996. Consulté le 1<sup>er</sup> juillet 2008.
23. Lange JMA. We Must Not Let Protestors Derail Trials of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. PLoS Medicine 2005; 2(9):1-2.
24. United Nations Joint Program on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the global AIDS epidemic. 2008.
25. Gilead Sciences, Inc. Products. <http://www.gilead.com/products> . 2009. Consulté le 1<sup>er</sup> mai 2009.
26. Gilead Sciences, Inc. Advancing Sustainable Access to HIV/AIDS Medicines in the Developing World. [http://www.gilead.com/pdf/access\\_fact\\_sheet.pdf](http://www.gilead.com/pdf/access_fact_sheet.pdf) . 2009. Consulté le 1<sup>er</sup> mai 2009.
27. Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA et al. HIV Preexposure Prophylaxis in the United States: Impact on Lifetime Infection Risk, Clinical Outcomes, and Cost-Effectiveness. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:806-815.
28. Szekeres G, Coates T, Frost S, Leibowitz A, Shoptaw S. 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://chipts.ucla.edu/TEMPMAT/PrepReport1104.pdf> . 2004. Consulté le 29 novembre 2007.