

**THESE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Mlle BALLO Sarah

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 2013

**MISE EN PLACE ET SUIVI DES
ESSAIS CLINIQUES SUR LE
VIH/SIDA EN CÔTE D'IVOIRE :
EXEMPLE ESSAI TEMPRANO,
ANRS 12136**

Président : M. El-Hassan NAZIH, Maitre de Conférences
de Biochimie.

Membres du jury : M. Jean-Marie BARD, professeur de Biochimie
générale et clinique,
Mme Béatrice HOUSEZ, ingénieur en nutrition.

DEDICACES	4
REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
GLOSSAIRE	7
I) INTRODUCTION	9
II) GENERALITES SUR LA CÔTE D'IVOIRE	10
2.1. Situation géographique, administrative et démographique	10
2.2. Situation sociopolitique	11
2.3. Situation économique	11
2.4. Le profil épidémiologique du pays	11
2.5. Organisation et fonctionnement du système de santé	12
2.5.1. Le secteur sanitaire public	12
2.5.2. Le secteur sanitaire privé à but lucratif et non lucratif	12
2.5.3. Fonctionnement du système de santé	13
III) GENERALITES SUR LES ESSAIS CLINIQUES	15
3.1. Définition d'un essai clinique	15
3.2. Les différentes phases d'un essai clinique	15
3.3. Encadrement réglementaire des essais cliniques	17
3.3.1. Les Bonnes Pratiques Cliniques	17
3.3.2. Réglementations européennes et internationales	18
3.3.3. Réglementation française	18
3.4. Les Etapes de mises en place d'un essai clinique	20
IV) LA PATHOLOGIE	24
4.1. Les modes de transmission	24
4.2. Directives NATIONALES pour la prise en charge des patients vivant avec le VIH en Cote d'ivoire	24
4.2.1. Antirétroviraux	25
4.2.2. Traitement de l'infection à VIH chez l'adulte et chez l'adolescent	25
4.2.3. Traitement de l'infection à VIH chez la femme enceinte	29
4.3. La lutte contre le sida	30
V) MISE EN PLACE DE L'ESSAI TEMPRANO, ANRS 12136 en COTE D'ivoire	31
5.1. Généralités	31
5.1.1. Aspects réglementaires en Côte d'Ivoire	31
5.1.2. Les étapes de mise en place d'un essai clinique selon l'arrêté N°317/SP/DSPH	31
5.2. Essai Temprano, ANRS 12136	34
5.2.1. Historique	34
5.2.2. cadre réglementaire des essais cliniques menés par PAC-CI	39
5.2.3. mise en place de l'essai Temprano, ANRS 12136	40
5.2.4. Suivi de l'essai	48
VI) Les difficultés rencontrées lors de la mise en place des essais cliniques	78
6.1. Les données cliniques	78
6.2. Le cadre réglementaire	78
6.3. Consentement libre et éclairé	79

6.4. L'information donnée aux volontaires des essais cliniques -----	81
6.5. La mise en œuvre de la règle du consentement -----	81
VII) Discussion -----	83
7.1. Introduction -----	83
7.2. Les alternatives à l'application des normes internationales pour l'essai Temprano -----	83
7.2.1. Consentement libre et éclairé -----	83
7.2.2. Comité d'Ethique-----	84
7.3. Alternatives au manque d'encadrement de la médecine traditionnelle. -----	85
7.3.1. La première alternative-----	86
7.3.2. les essais cliniques-----	86
VIII) conclusion -----	88
Bibliographie -----	89
SITES INTERNET -----	95
SUMMARY-----	97
RESUME -----	98

DEDICACES

A Dieu,

Je te remercie de m'avoir soutenue et de m'avoir aidé dans cette tâche. Mais surtout d'avoir toujours été à mes côtés. Et d'avoir permis que tout cela puisse se réaliser.

Merci.

A ma Mère, Mme OUATTARA Geneviève,

Je te remercie pour ton soutien constant, pour le sacrifice que tu as fait pour que cette thèse puisse se faire. Donc je te dédie spécifiquement cette thèse Maman parce que c'est le résultat de tout tes efforts fournis pour que cette thèse soit achevée. Que Dieu te bénisse, qu'il te comble de joie et de bonheur pendant les longues années que tu passeras à nos côtés.

Merci.

A mes frères et ma sœur,

Je vous remercie pour votre soutien moral, tous les honneurs de cette Thèse vous reviennent aussi. Que DIEU vous bénisse infiniment et fasse que notre famille continue de se consolider.

Merci à Vous.

A mon fiancé, Mr. ATEBY Jean-Michel,

Je te remercie pour les paroles encourageantes que tu n'as pas cessé de me dire et surtout pour ton soutien et ta bonne humeur. Que Dieu veille sur ta vie et la rende encore plus joyeuse.

Merci.

REMERCIEMENTS

Je remercie toute l'équipe de PACCI :

- Le Professeur ANGLARET Xavier,
- Le Docteur DANIEL Christine,
- Le Docteur MOH Raoul,
- Le Docteur NTAPKE Jean-Baptiste,
- Le Docteur KOUAME MENAN Gérard,

Merci pour votre hospitalité, de m'avoir gentiment accueillis au sein de votre équipe, de m'avoir enseigné aussi.

- Et à tout le reste de l'équipe qui m'a accueilli et aidé pendant ce stage. Que Dieu vous bénisse tous, encore merci.

A mon Directeur de thèse, le Professeur BARD Jean-Marie,

Je vous remercie, surtout pour votre patience, votre hospitalité et votre dévouement pour cette thèse.

Aux membres du Jury :

- M. NAZIH EL Hassan
- Mme Béatrice HOUSEZ

Merci pour votre disponibilité et d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

LISTE DES ABREVIATIONS

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **CIOMS** : Council for International Organizations of Medical Sciences
- **ANRS** : Agence Nationale de Recherche sur le Sida
- **CRIB** : Centre de Recherches interdisciplinaires en bioéthique
- **UNESCO** : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
- **IRD** : Institut de Recherche pour le Développement
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **ONG** : Organisation nationale gouvernementale
- **BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques
- **EDCTP** : European and Developing Countries Clinical trial Partnership
- **AMANET** : African Malaria Network Trust
- **CSP** : Code de la Santé Publique
- **DSRP** : Document de Stratégie pour la réduction de la Pauvreté
- **ONUSIDA (UNAIDS)** : Organisation des Nations Unies chargée du Sida
- **ARV** : Antirétroviral
- **CNTS** : Centre National de Transfusion sanguine
- **CEPREF** : Centre de Prise en Charge, Recherche et Formation
- **SMIT** : Service des Maladies, Infectieuses et Tropicales
- **CIRBA** : Centre Intégré de Recherches biocliniques d'Abidjan
- **USAC** : Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil
- **DGS** : Direction Générale de la Santé
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **SIDA** : Syndrome Immunodéficitaire acquis
- **INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- **PNLP** : Programme National de Lutte contre le Paludisme
- **PSP** : Pharmacie de la Santé Publique
- **PTME** : Prévention contre la Transmission Mère-Enfant
- **TBM** : Taux Brut de Mortalité
- **HG** : Hôpital générale
- **CHR** : Centre Hospitalier Régional
- **CHS** : Centre Hospitalier Spécialisé
- **MSHP** : Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique

GLOSSAIRE

- **Promoteur** : personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique (Dir. 2001/20/CE, Art.2).
Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu (Art L. 1121-1 du CSP (Code de la Santé Publique)).
- **Investigateur** : Le chercheur investigateur doit être un docteur en médecine inscrit au Conseil national de l'Ordre des médecins et justifiant d'une expérience appropriée ; cela s'entend dans le domaine concerné par la recherche mise en place. Il doit également avoir connaissance de l'encadrement réglementaire de la recherche sur les personnes et des bonnes pratiques qui s'appliquent dans le cadre de celle-ci. Conformément à l'article L. 1121-3 du CSP, l'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche - ou site investigateur - donné. Si la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est qualifié d'investigateur principal. Lorsque la recherche est multicentrique, le chercheur investigateur, porteur du projet, est qualifié d'investigateur coordonnateur.
- **Essais thérapeutiques** : Etude qui vise à tester et à évaluer de nouveaux traitements afin de les comparer aux traitements habituellement utilisés dans une situation particulière. Un essai thérapeutique est réalisé uniquement si le nouveau traitement peut apporter un avantage par rapport aux traitements habituellement utilisés (meilleures chances de guérison, diminution des effets indésirables, amélioration de la qualité de vie).
- **Essai clinique**: Situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. L'article L1121-1 du Code de la Santé publique précise : "Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes "recherche biomédicale". L'essai clinique est comparatif si on compare deux traitements, ou deux stratégies diagnostiques ou thérapeutiques.
- **Effet indésirable**: Manifestation nocive, non désirée, survenant chez un patient traité ou ayant été traité par un médicament et qui est attribuée à ce dernier. C'est ce lien causal qui différencie l'effet indésirable (lien causal démontré ou qui ne peut être éliminé) et l'événement indésirable (lien causal non démontré ou pouvant être éliminé).
- Effet indésirable attendu (EI) : manifestation dont la survenue est a priori en rapport avec une propriété pharmacologique connue du médicament et qui pouvait être prévue. Le

protocole d'un essai de médicament doit contenir la liste des EI attendus liés à ce médicament.

- Effet indésirable inattendu : manifestation dont la survenue est *a priori* sans rapport avec une propriété pharmacologique connue du médicament (voir événement indésirable) et ne pouvait pas être prévu. Définition selon l'art. R1123-39 du Code de la santé publique (CSP).

- **Epidémiologie:** "Etude des rapports existant entre les maladies ou tout autre phénomène biologique, et divers facteurs (mode de vie, milieu ambiant ou social, particularités individuelles) susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, leur distribution, leur évolution" (Dictionnaire Robert).
- **Médicament:** Article L5111-1 : "On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques".
- **Médicament expérimental:** Selon l'art. L. 5121-1-1, on entend par médicament expérimental tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou un placebo, expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale y compris les médicaments ayant déjà une AMM lorsque : ils sont utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée ou ils sont utilisés pour une indication thérapeutique non autorisée ou s'ils sont testés en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée.
- **Qualité:** Ou Contrôle de qualité. Toute recherche biomédicale doit comporter des contrôles de qualité effectués par des personnes étrangères à l'essai, c'est à dire qui ne sont pas des investigateurs ou des subordonnés des investigateurs. Les ARC désignés et payés par le promoteur de l'essai sont normalement chargés de ces contrôles de qualité sur les observations et les données rassemblées par les investigateurs.
- **Essai randomisé :** c'est un type d'essai clinique, donc destiné à tester un médicament. Les sujets (volontaires, malades ou non) recevant un certain traitement (produit, dosage, méthode...) ou un placebo sont choisis au hasard (*random*, en anglais). On évite ainsi les biais de sélection, qui pourraient conduire à constituer des groupes différents (origine sociale, historique médical, habitudes alimentaires, situations personnelles, etc.).
- **Cohorte :** Ensemble des individus qui ont vécu un événement semblable au cours d'une période de temps (habituellement une année).

I) INTRODUCTION

La pandémie du SIDA est un problème de développement voire de sécurité dans le monde, en Afrique et plus particulièrement en Côte d'Ivoire. La situation du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)/SIDA (Syndrome immunodéficitaire acquis) en Côte d'Ivoire est très préoccupante. En effet, depuis 1998, le VIH/SIDA est devenu la première cause de décès chez les adultes de sexe masculin et la deuxième cause de décès chez les femmes. Les femmes, les prostituées, les jeunes et les migrants sont les populations les plus vulnérables. De nombreux essais cliniques (qui sont une nécessité absolue liée à l'apparition de nouvelles maladies, à la persistance de maladies incurables) ont eu lieu en Afrique depuis de nombreuses années depuis l'avènement de la pandémie du SIDA. L'objet de la recherche biomédicale peut ainsi être défini comme devant tendre à l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et à la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse des maladies. Mais concernant les conditions sociales, sanitaires et politiques des pays en voie de développement, l'hypothèse qui peut être posée ici est : la Côte d'Ivoire a-t-elle établi des textes de lois ou recommandations encadrant les essais cliniques? Si oui, quelles sont-elles? Si non, quelles sont les difficultés rencontrées lors de l'application des recommandations ou normes internationales sur le territoire ivoirien? C'est dans cette optique que j'ai fait mon stage à PAC-CI (programme de recherche franco-ivoirien sur le VIH/SIDA) qui est un acteur clé de cette recherche en Afrique au Sud du Sahara et notamment en Côte d'Ivoire depuis 1994. Ses recherches ont été menées dans divers domaines comme la prévention de la transmission du VIH de la mère-enfant, la prise en charge de l'adulte infecté par le VIH.

Le sujet de cette thèse est : « La mise en place et le suivi des essais cliniques sur le VIH/SIDA en Côte d'Ivoire, exemple l'essai Temprano, ANRS 12136 ». J'ai donc réalisé un stage de 6 mois au sein du site PAC-CI. Ma méthodologie de travail a été dans un premier temps, une recherche bibliographique sur les lois et textes ivoiriens sur les essais cliniques menés en Côte d'Ivoire et recommandations, décrets du CSP (Code de la Santé Publique) européens et internationaux qui se rapportent aux essais cliniques utilisés par PAC-CI.

Dans un second temps, j'effectue une description du déroulement de la mise en place et le suivi de l'essai Temprano. Et pour finir, je résume les difficultés rencontrées pendant la mise en place et le suivi de l'essai Temprano et je discute des éventuelles stratégies envisagées pour pallier ces difficultés.

II) GENERALITES SUR LA CÔTE D'IVOIRE

2.1. SITUATION GEOGRAPHIQUE, ADMINISTRATIVE ET DEMOGRAPHIQUE

La Côte d'Ivoire fait partie de l'Afrique de l'Ouest : un état occidental de 322463 km². Elle est limitée au Nord par le Mali et le Burkina Faso, au Sud par l'océan Atlantique, à l'Est par le Ghana et à l'Ouest par le Liberia et la Guinée. Cette position géographique explique les variations climatiques, les deux principales zones de végétation (la forêt au sud et la savane au nord), la présence de certaines maladies endémiques et épidémiques prédominant dans chacune de ces zones. Abidjan est la capitale économique du pays et Yamoussoukro la capitale politique [17].

Figure 1: Carte administrative de la Côte d'Ivoire



2.2. SITUATION SOCIOPOLITIQUE

Le conflit sociopolitique qui a éclaté le 19 septembre 2002 a gravement affecté tous les secteurs socio-économiques du pays. Il en a résulté une accentuation de la paupérisation et une dégradation des conditions de vie des populations.

Cette crise a occasionné la détérioration, la destruction et le pillage de plusieurs infrastructures administratives publiques et privées dont un nombre important de services de santé. Elle a également engendré le déplacement de plusieurs milliers de personnes à l'extérieur et à l'intérieur du pays.

Suite à l'accord politique de Ouagadougou signé le 4 mars 2007, le pays a été réunifié et l'Administration progressivement redéployée sur l'ensemble du territoire [17].

2.3. SITUATION ECONOMIQUE

L'économie de la Côte d'Ivoire repose essentiellement sur l'agriculture, et l'Etat déploie d'importants efforts dans la diversification des cultures de rente (café, cacao, hévéa, palmier à huile, coton, anacarde) [17].

2.4. LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU PAYS

Le pays reste dominé par les maladies endémiques, notamment le paludisme, la tuberculose, le VIH/Sida, les filarioses, les maladies à potentiel endémique dont la méningite et la fièvre jaune, les maladies émergentes ou ré-émergentes comme l'ulcère de Buruli [17].

2.5. ORGANISATION ET FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE SANTE

L'organisation du système de santé ivoirien comprend l'offre publique de soins, l'offre privée de soins et l'administration sanitaire. Le système de santé est dominé par un secteur public plus grand et un secteur privé en plein essor. A côté de ces deux secteurs, la médecine traditionnelle occupe une place relativement importante. Dans le cadre de la politique de décentralisation administrative, les collectivités territoriales interviennent dans la planification sanitaire et l'offre des soins.

2.5.1. LE SECTEUR SANITAIRE PUBLIC

La structure des soins comprend 1591 établissements sanitaires de premier contact (ESPC), 74 Hôpitaux et 4 Centres hospitaliers universitaires (CHU). A ces établissements de soins s'ajoutent six structures sanitaires spécialisées et les structures du Service de Santé des Forces nationales de défense et de sécurité. Au plan organisationnel, le système de santé présente d'importants dysfonctionnements, surtout dans les zones du Centre, du Nord et de l'Ouest (CNO), les plus affectées par la crise sociopolitique [17].

2.5.2. LE SECTEUR SANITAIRE PRIVE A BUT LUCRATIF ET NON LUCRATIF

Le secteur sanitaire privé s'est développé progressivement ces dernières années avec l'émergence d'établissements sanitaires privés de toutes classes et de toutes catégories (polycliniques, cliniques, centres et cabinets médicaux, officines privées de pharmacie et infirmeries privées). En dépit des dispositions réglementaires fixant les conditions d'autorisation et d'immatriculation pour l'installation des professionnels de santé dans le secteur privé, le secteur sanitaire privé s'est développé parfois de manière anarchique. On note une installation de plusieurs établissements sans autorisation préalable.

Selon une étude réalisée par le MSHP (Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique) dans la zone Sud du pays en 2008, sur 1242 structures sanitaires privées recensées, 847 ne possèdent aucune autorisation d'ouverture. La plupart de ces établissements sont des centres de soins infirmiers dont 591 fonctionnent dans l'illégalité sur les 854, soit 69% du total. Par ailleurs, on note une faible collaboration entre le secteur privé et le secteur public et une insuffisance de la réglementation de ce secteur.

2.5.3. FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE SANTE

La Côte d'Ivoire souffre de plusieurs maux. Parmi eux, son système de santé. Il est peu performant, mal équipé, inaccessible et cher. L'Etat ivoirien ne consacre que 8,41% de son budget général à la santé. Si l'on tient compte des normes fixées par l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) selon lesquelles, chaque pays doit consacrer 10 à 15% de son budget annuel au secteur de la santé, la Côte d'Ivoire est loin de respecter les normes.

En effet, le pays a 1 médecin pour 5695 habitants ; 1 infirmier pour 2331 habitants et une sage-femme pour 3717 femmes en âge de procréer. Ces ratios sont conformes aux objectifs fixés dans le plan de développement sanitaire (PNDS) 1998-2005 qui avait fixé un objectif de 1 médecin pour 6600 habitants pour ne citer que cet exemple. Cependant, le DSRP (Document stratégique de réduction de la pauvreté) note que "ce personnel est inégalement réparti sur l'ensemble du territoire." A titre d'exemple, il révèle que sur l'effectif total de 3614 médecins dont 2824 exerçant dans le secteur public en 2007, 750 exercent en "dehors du district d'Abidjan pour 15 millions d'habitants soit un ratio de 1 médecin pour 20000 habitants." Ce document révèle une énorme disparité qui indique que la Côte d'Ivoire a encore du chemin à faire dans ce domaine. Seulement 21% de la population en 2000, utilisaient les services publics de santé. D'une part, le système est difficilement accessible. Seulement 44% de la population affirme le document, vit à moins de 5 Kms d'un établissement sanitaire, 27% entre 5 et 15 Kms et 29% parcourt plus de 15 Kms pour avoir accès aux centres de santé [18].

Dans le but d'une amélioration du système de santé des pays en voie de développement, l'OMS a développé une « stratégie de coopération avec les pays ». Cette stratégie décrit le cadre des interventions prioritaires pour pallier à certains dysfonctionnements dans le système de santé et de l'état de santé des populations, pour la période 2009-2013 ; à travers les axes stratégiques suivants [17] :

- Accélération de la lutte contre la maladie ;
- Accès universel à la santé sexuelle et génésique, santé de l'enfant et de tous les groupes vulnérables ;
- Création d'un environnement favorable à la santé ;
- Renforcement du système de santé et amélioration de la qualité et de l'utilisation des médicaments ;
- Préparation et réponse aux urgences sanitaires et situations humanitaires.

Le système de protection sociale comprend la Caisse nationale de Prévoyance sociale (CNPS) qui couvre les travailleurs du secteur privé, la Mutuelle générale des Fonctionnaires de Côte d'Ivoire (MUGEF-CI), le Fonds de Prévoyance Militaire et des assurances privées. L'Assurance Maladie universelle (AMU), créée en 2001, n'a pas encore connu un début effectif de mise en œuvre.

En matière de politique du médicament, la Pharmacie de la santé publique (PSP) assure les fonctions de centrale d'achat, d'approvisionnement et de distribution de médicaments essentiels, aux structures sanitaires publiques. Le secteur pharmaceutique privé assure, outre la cession de produits sous dénomination commerciale, la vente de médicaments déconditionnés et sous noms génériques [17].

III) GENERALITES SUR LES ESSAIS CLINIQUES

Ces essais cliniques menés en Afrique et en Côte d'Ivoire en particulier doivent répondre aux exigences des BPC (Bonnes Pratiques Clinique) et de la loi de Côte d'Ivoire qui reprend les grands principes de la loi française qui régit les recherches biomédicales en France. Les principaux points de ce cadre légal sont : la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque, la nécessité de l'information et du consentement des personnes.

3.1. DEFINITION D'UN ESSAI CLINIQUE

La **Recherche Biomédicale** est la « ...recherche organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. ». Art. L 1121-1 du Code de Santé Publique (CSP) (Loi de Santé Publique (LoSP) du 9 août 2004, art.88) en France.

Les essais cliniques de médicaments poursuivent trois objectifs essentiels : établir ou vérifier, selon le cas, certaines données pharmacodynamiques (le mécanisme d'action du médicament), thérapeutiques (efficacité et effets indésirables) et pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des substances actives). L'essai peut soit être axé sur l'étude du médicament, soit avoir une visée fondamentale (recherche physiopathologique). Dans ce dernier cas, le médicament est utilisé comme agent réactif.

3.2. LES DIFFERENTES PHASES D'UN ESSAI CLINIQUE

➤ PHASE I :

Ce sont les premiers essais d'un médicament chez l'homme. La phase I a pour objectif d'évaluer la tolérance en fonction de la dose et de réaliser les premières études de pharmacocinétique. Un profil pharmacocinétique/pharmacodynamique préliminaire du médicament chez l'homme sera établi. Les essais de phase I incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte.

➤ **PHASE II** : elle comporte deux étapes :

- la phase II A (phase II précoce) permet d'étudier, chez l'homme, la (les) propriété(s) pharmacodynamique(s) dont celles déjà mises en évidence chez l'animal. Elle a pour but également de parfaire la connaissance de la pharmacocinétique.

Les essais des phases II A incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. L'exposition au médicament est courte.

- Les objectifs poursuivis par la phase II B sont multiples et peuvent être :

- la mise en évidence de l'efficacité thérapeutique,
- la détermination de la posologie,
- l'étude des relations effets/concentrations circulantes,
- la mise en évidence des facteurs pouvant modifier la cinétique (affections concomitantes, terrains spécifiques),
- la mise en évidence d'effets indésirables à court terme.

Les essais de phase II B incluent un nombre limité de volontaires malades, souffrant de l'affection visée. Le groupe doit être le plus homogène possible. La durée d'exposition au médicament est courte ou peu prolongée.

➤ **PHASE III** :

Les objectifs poursuivis sont :

- la confirmation et l'extension des résultats relatifs à l'efficacité et à la sécurité d'emploi ;
- l'évaluation du bilan efficacité/sécurité à moyen et éventuellement à long terme ;
- l'étude des effets indésirables les plus fréquents ;
- l'observation des autres caractéristiques propres au médicament (par exemple, les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique, les facteurs, tel l'âge, pouvant modifier les résultats, etc.).

Les essais de phase III nécessitent un nombre plus important de volontaires malades. La population retenue est moins homogène que pour les phases précédentes et les conditions lors de ces essais doivent être aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation.

➤ **PHASE IV** :

Les essais, réalisés après l'autorisation de mise sur le marché et dans les indications d'emploi prévues par celle-ci, visent à :

- affiner la connaissance du médicament,
- affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables,
- évaluer la stratégie du traitement,

- adapter la posologie pour des cas particuliers non pris en compte lors des essais précédents. Les essais de phase IV nécessitent souvent un nombre très important de volontaires patients. La population retenue est peu homogène. Ils peuvent mettre en évidence des effets indésirables rares.

NB : Les essais qui évaluent de nouvelles indications, de nouveaux dosages, de nouveaux modes d'administration, de nouvelles associations doivent être considérés non pas comme des essais de phase IV mais comme des essais de « nouveaux médicaments ».

Dans notre cas les essais cliniques réalisés en majorité en Côte d'Ivoire sont des essais de « nouveaux médicaments ».

3.3. ENCADREMENT REGLEMENTAIRE DES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont régis par des réglementations françaises (code de la santé publique, loi sur la recherche biomédicale) et des recommandations ou normes de qualité européennes ou internationales (ICH : International Conference on Harmonization, déclaration d'Helsinki).

3.3.1. LES BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et le rapport d'un essai clinique. Ceci, pour garantir la crédibilité des données, les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations.

Les bonnes pratiques cliniques devront être suivies par le promoteur et les investigateurs réalisant une étude clinique, ces BPC régissent de nombreux domaines tels que :

- La protection des personnes participant aux essais et consultation du comité éthique
- Les responsabilités
- Le recueil, la gestion et les archivages des données
- Les statistiques
- L'assurance de qualité
- Les médicaments destinés aux essais cliniques

3.3.2. REGLEMENTATIONS EUROPEENNES ET INTERNATIONALES

Les réglementations européennes (directives) et internationales permettent de bien encadrer juridiquement les études cliniques. Elles donnent la possibilité au produit à l'essai d'atteindre d'autres marchés après autorisation de la France. Ces réglementations facilitent les démarches nécessaires pour mettre un produit sur le marché de plusieurs pays par des demandes décentralisées d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou par une procédure de reconnaissance mutuelle. Les réglementations sont :

- **Directive 2001/20/CE** dont le but principal est l'harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et les procédures réglementaires des produits testés ;
- **Directive 2001/83/CE** du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- **Directive 2005/28/CE** de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;
- **Déclaration d'Helsinki** : adoptée en 1964 puis amendée à plusieurs reprises, elle est élaborée par l'Association Médicale Mondiale dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et les autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. De plus ceci comprend les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes ;
- **Code de Nuremberg 1947**, établit une déontologie internationale sur l'expérimentation humaine. Il fait suite aux procès de Nuremberg dont les expériences médicales nazies menées sur l'homme ;
- **ICH** : International Conference of Harmonization dont le but est d'harmoniser les aspects techniques et scientifiques des enregistrements des produits par des experts de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis pour l'homologation des médicaments à usage humain.

3.3.3. REGLEMENTATION FRANÇAISE

La réglementation française est composée essentiellement de la loi sur la recherche biomédicale qui a succédé à la loi Huriet, du code de la santé publique ainsi que la loi relative à l'informatique. Ce sont en général des transpositions des réglementations européennes en droit national.

1. **Loi Huriet** : depuis 1988, la recherche biomédicale est encadrée par la loi Huriet-Sérusclat. Dans un but d'harmonisation européenne, celle-ci a laissé la place à une nouvelle Loi d'août 2006, dite Loi sur la Recherche Biomédicale (LRBM). Celle-ci correspond à la transposition en droit national de la directive 2001/20/CE.
2. **Code de la santé publique** notamment les articles suivants:
 - En application de l'article R. 5118 du code de la santé publique, les principes des bonnes pratiques cliniques pour les essais de médicaments chez l'homme, réalisés en France ; ce guide transcrit les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur ;
 - L'article L. 1121-3, les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, ainsi que dans l'arrêté du 23 avril 2004 susvisé fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8. Ils ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches. On entend par crédibilité l'intégrité, l'authenticité, la précision, l'exactitude et la possibilité de vérifier ;
 - L'article R. 5121-11, les normes et les méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments sont fixées, sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé ; Les essais sont réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés, sur proposition du directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, actuellement ANSM) , par arrêté du ministre chargé de la santé ;
3. La **loi N° 78-17** du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. La présente Loi s'applique aux traitements automatisés de données à caractère personnels, ainsi qu'aux traitements non automatisés de données à caractère personnels contenues ou appelées à figurer dans des fichiers.

3.4. LES ETAPES DE MISES EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

En pratique, c'est depuis le **27 août 2006**, date d'application en France du nouveau dispositif législatif et réglementaire, encadrant les recherches biomédicales, instauré par la loi de santé publique du 9 août 2004 qui transpose notamment la directive n° 2001/20/CE, que le dispositif de la loi Huriet relatif à la vigilance a été renforcé à plusieurs niveaux :

- avant de débiter, un essai clinique doit faire l'objet d'un **avis favorable d'un CPP** et d'une **autorisation de l'AFSSAPS, devenue depuis l'ANSM***(Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) ;
- l'ANSM est responsable de la mise en œuvre du **système de vigilance des essais** et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais (à ce titre, l'ANSM peut seule demander des modifications du protocole, suspendre ou interdire la recherche) ;
- le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'ANSM :
 - de façon immédiate :
 - tous les **effets indésirables** graves inattendus (EIGI) ne concordant pas avec les informations disponibles.
 - tous les **faits nouveaux qui remettraient en cause la sécurité des personnes** qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
 - de façon annuelle, le rapport annuel de sécurité (analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée et qui comprend notamment la liste de tous les effets indésirables graves) ;
- **l'ANSM* assure le suivi et l'évaluation de la sécurité pendant et après** la fin de l'essai à partir de ces notifications, des données de pharmacovigilance post AMM, des faits nouveaux de sécurité et des résultats des essais ; elle échange des informations avec les agences des Etats membres de l'UE via les bases de données (Eudravigilance, EudraCT) et les systèmes d'alertes mis en place au niveau de la Commission Européenne ;
- les **CPP** reçoivent également pour les essais qui les concernent :
 - tous les EIGI survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche ;

- une analyse semestrielle du promoteur sur les EIGI survenant à l'étranger dans l'essai concerné et dans les autres essais portant sur le même médicament expérimental étudié, ainsi que le rapport annuel de sécurité de l'essai.
- Les CPP doivent s'assurer, si nécessaire, que **les personnes qui se prêtent à la recherche ont été informées des effets indésirables** et qu'elles confirment leur **consentement**.

L'article 54 de la **loi n° 78-17** du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi du 6 août 2004 dispose que pour chaque demande de mise en œuvre d'un traitement de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, et préalablement à la saisine de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) émet un avis sur :

- la méthodologie de la recherche au regard de la présente loi ;
- la nécessité du recours à des données nominatives à caractère personnel ;
- la pertinence des données nominatives à caractère personnel par rapport à l'objectif de la recherche.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est chargée de veiller à ce que l'informatique soit au service du citoyen et qu'elle ne porte atteinte ni à l'identité humaine, ni aux droits de l'homme, ni à la vie privée, ni aux libertés individuelles ou publiques. Elle exerce ses missions conformément à la loi informatique et libertés qui la qualifie d'autorité administrative indépendante

En recherche clinique nous avons la loi N°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite « Loi Jardé ». Parmi les principales nouveautés, la loi Jardé étend le cadre juridique à l'ensemble des recherches menées sur la personne humaine en définissant 3 catégories tenant compte des risques encourus par les sujets :

- **La recherche interventionnelle** : l'intervention est définie comme tout acte de diagnostic ou de surveillance réalisé sur la personne non justifié par la prise en charge médicale de la personne. Les stratégies thérapeutiques, les procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance sont déterminées à l'avance par un protocole de recherche. Deux types de recherches sont concernés :
 - Les recherches biomédicales qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Les règles du consentement restent identiques à celles des actuelles recherches biomédicales.

- Une autorisation auprès de l'ANSM et d'un CPP est nécessaire, la plupart des autres modalités restent identiques ou semblables à celles des recherches biomédicales.
 - La seconde catégorie concerne des recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et où les risques et contraintes restent minimes. Dans ce cadre et sur décision du CPP, les modalités de consentements pourraient être allégées. Par ailleurs, des investigateurs non médecins pourraient être désignés sous réserve de l'absence de risque particulier pour le sujet et sur décision du CPP chargé de vérifier l'adéquation des compétences de l'investigateur et des impératifs liés à la recherche. Il convient de souligner que l'ensemble des recherches autorisées dans ce cadre devrait faire l'objet d'une publication réglementaire détaillée.
- **La recherche non interventionnelle** : les recherches non interventionnelles sont dorénavant clairement encadrées par la loi. Il s'agit des recherches pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. La loi prévoit cependant une information des patients et un droit d'opposition de ces derniers sans procédure de consentement écrit. Là encore des investigateurs non médecins pourraient être impliqués.

La LOI « **JARDÉ** » RENFORCE LE RÔLE DES COMITÉS DE PROTECTION DES PERSONNES (CPP) :

Pour tout projet de recherche impliquant des personnes, le promoteur doit faire approuver la recherche par un CPP. Tiré au sort par la Commission Nationale des Recherches impliquant la personne humaine, le CPP émet un avis dans un délai d'un mois sur le projet de recherche et peut demander la modification ou rejeter un protocole. L'avis des IRB, comités d'évaluation éthiques institutionnels, peut être requis pour des recherches internationales avec les USA.

Un récapitulatif des autorités compétentes qu'il faut saisir selon le caractère de l'étude, pour le commencement d'une étude clinique en France est représenté par le tableau 1 ci-dessous :

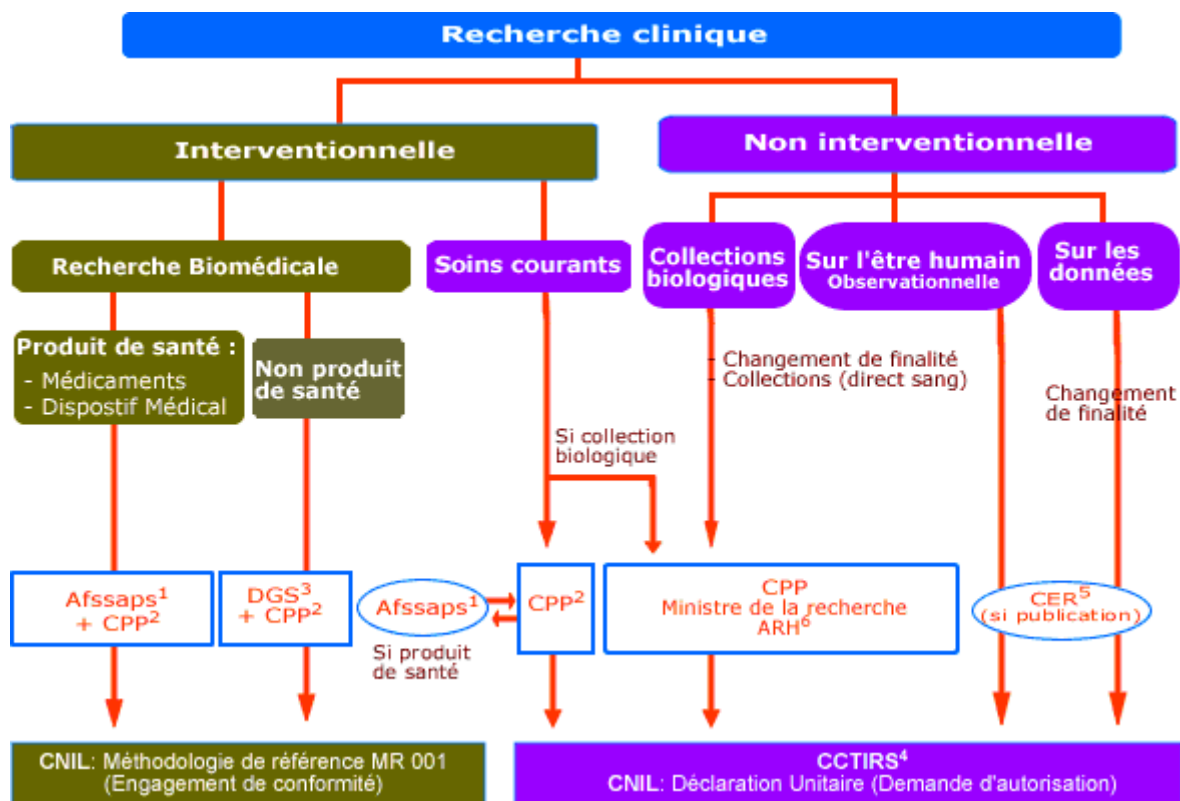


Tableau 1 : « La saisine des autorités compétentes pour le commencement d'une étude clinique en France »

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

1 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devenue ANSM

2 Comité de Protection des Personnes (CPP)

3 Direction Générale de la Santé (DGS)

4 Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS)

5 Comité d'Éthique pour la Recherche (CER)

6 Agence Régionale de l'hospitalisation (ARH)

IV) LA PATHOLOGIE

Le VIH/Sida est devenu l'une des principales causes de décès par maladie dans les pays à faibles revenus, notamment en Afrique.

Le Sida (Syndrome d'immunodéficience acquise) est un déficit immunitaire chronique qui résulte d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce dernier s'attaque au lymphocyte T CD4+, l'une des cellules clés de l'organisme.

L'infection par le VIH est suivie d'une période asymptomatique avant que la chute des défenses immunitaires ne favorise l'apparition de maladies opportunistes. En l'absence de traitements, le Sida tue dans la très grande majorité des cas.

Plus de 30 millions de personnes concernées, plus de 2 millions de décès chaque année : le Sida reste une pathologie d'actualité [23].

4.1. LES MODES DE TRANSMISSION

L'épidémie s'est d'abord répandue sur le continent africain principalement par voie hétérosexuelle, puis s'est développée à partir de 1981 en Amérique du Nord auprès des communautés homosexuelles avant de toucher l'Europe. On a constaté ensuite que la maladie touchait aussi les transfusés, les hémophiles et les toxicomanes échangeant leurs seringues, preuve de la transmission par voie sanguine. Enfin, la transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou durant l'allaitement a été mise en évidence [23].

4.2. DIRECTIVES NATIONALES POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VIVANT AVEC LE VIH EN COTE D'IVOIRE

4.2.1. ANTIRETROVIRAUX

Il existe **5 classes de médicaments** antirétroviraux, et plusieurs molécules légèrement différentes dans chacune d'entre elles (voir tableau 2) :

- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)**
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).**
- **Inhibiteurs de la protéase.**
- **Inhibiteurs de l'entrée et de la fusion.**
- **Inhibiteurs de l'intégrase.**

Tableau 2 : Voici les quatre classes de médicaments antirétroviraux actuellement commercialisés. Chaque classe est définie par son mode d'action contre le VIH.

Classe	Activité
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), connus aussi sous le nom d'analogues nucléosidiques, nucléotidiques ou sous l'appellation anglaise de NRTI	Il s'agit de la plus ancienne classe de <u>médicaments antirétroviraux (ARV)</u> . Les INTI inhibent une enzyme du VIH : la transcriptase inverse responsable de la transformation de l'ARN du virus VIH en ADN lui permettant de s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sous l'appellation anglaise de NNRTI	Les INNTI agissent comme les INTI au niveau de la transcriptase inverse mais ont une structure chimique différente.
Inhibiteurs de la protéase (IP) connus aussi sous le nom d'antiprotéases	Les IP bloquent la protéase, une enzyme qui empêche la formation de particules virales capables d'infecter de nouvelles cellules.
Inhibiteurs de fusion	Les inhibiteurs de fusion empêchent le VIH de pénétrer dans les cellules saines de l'organisme.

4.2.2. TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ADOLESCENT

REGIME THERAPEUTIQUE DE PREMIERE LIGNE**a) Patients sans particularités et naïfs**

- Phase initiale (14 premiers jours)

Matin	AZT¹ 300 mg + 3TC² 150 mg + NVP³ 200 mg
Soir	AZT 300 mg + 3TC 150 mg

¹Zidovudine, ²Lamivudine, ³Nevirapine

Contrôler les ALAT au 15^{ème} jour : Si valeur ALAT normale (VN=Valeur Normale : 10-35 UI/L) passer à la phase d'entretien avec les posologies suivantes :

- Phase d'entretien à partir du 15^{ème} jour

Matin	AZT¹ 300 mg + 3TC² 150 mg + NVP³ 200 mg
Soir	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + NVP 200 mg

Si valeur ALAT > 3 fois la VN (105 UI/L) :

Appliquer les modalités d'arrêts de la NVP qui consistent à retirer la NVP et à poursuivre l'association AZT + 3TC pendant 10 jours.

Le régime thérapeutique comprendra par la suite : AZT + 3TC + EFV.

Chez les patients avec plus de 250 CD4 pour les femmes et plus de 400 CD4 pour les hommes, utiliser l'EFV (Efavirenz) a la place de la NVP.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la NVP et à l'EFV, le schéma de la trithérapie sera à base de 3 INTI, c'est la combinaison : TDF (Ténofovir) + 3TC + AZT.

b) En cas de co-infection avec la tuberculose

Matin	AZT 300 mg + 3TC 150 mg
-------	--------------------------------

Soir	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + EFV 600 mg
------	---

c) En cas de co-infection avec l'hépatite virale B

Matin	TDF 300 mg + XTC⁴
Soir	TDF 300 mg + XTC + EFV 600 mg

⁴Lamivudine + Emtricitabine

d) En cas d'anémie*

*Il s'agit d'une anémie de grade 3 selon l'OMS : taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl (hommes et femmes)

Matin	TDF 300 mg + XTC⁴
Soir	TDF 300 mg + XTC + EFV 600 mg

Les patients présentant une anémie et des troubles de la fonction rénale seront référés aux centres de référence de prise en charge VIH.

REGIME THERAPEUTIQUE DE DEUXIEME LIGNE

Ce traitement sera préconisé en cas d'échec thérapeutique. Le moyen diagnostique retenu est l'échec virologique (CV=Charge Virale > 1000 copies après 2 mesures à 2 mois d'intervalle avec renforcement de l'observance). Si la combinaison **AZT+3TC** a été utilisée en première ligne alors en seconde ligne on utilisera la combinaison **TDF+FTC** (Emtricitabine) et vice versa.

a) Chez les patients sans particularité

Matin	TDF 300 mg + XTC + LPV⁵ 200 mg/ r⁶ 50 mg
Soir	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/ r 50 mg

⁵Lopinavir, ⁶Ritonavir

b) En cas de co-infection avec la tuberculose

Matin	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/ r 200 mg
-------	--

Soir	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/ r 200 mg
------	--

c) En cas de co-infection avec l'hépatite virale B

Matin	AZT 300 mg + XTC + LPV 200 mg/ r 50 mg
Soir	AZT 300 mg + XTC + LPV 200 mg/ r 50 mg

NB : Pour les patients présentant des effets indésirables graves avec le LPV/r ; l'alternative sera l'ATV (Atazanavir)/r.

REGIME THERAPEUTIQUE DE TROISIEME LIGNE

Matin	DRV⁷ 600 mg/r 100 mg + RAL⁸ 400 mg + 2 INTI*
Soir	DRV 600 mg/r 100 mg + RAL 400 mg + 2 INTI*

⁷Darunavir, ⁸Raltégravir

*Les 2 INTI seront choisis en fonction de l'histoire du malade

4.2.2.2. SEROTYPE VIH 2 OU VIH DUAL

TRAITEMENT PRECONISE

a) Chez les patients sans particularité

Matin	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + LPV 200 mg/r 50 mg
Soir	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + LPV 200 mg/r 50 mg

b) En cas de co-infection avec la tuberculose

Matin	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + TDF 200 mg
Soir	AZT 300 mg + 3TC 150 mg + TDF 200 mg

c) En cas de co-infection avec l'hépatite virale B

Matin	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/r 50 mg
Soir	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/r 50 mg

d) En cas d'anémie

Matin	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/r 50 mg
Soir	TDF 300 mg + XTC + LPV 200 mg/r 50 mg

4.2.3. TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH CHEZ LA FEMME ENCEINTE

a) Femmes enceintes éligibles

- En cas de VIH1 : AZT + 3TC + NVP
- En cas de VIH2 ou dual : AZT + 3TC + LPV/r

b) Femmes enceintes issues de la PTME

- AZT + 3TC + LPV/r

4.3. LA LUTTE CONTRE LE SIDA

Les essais cliniques réalisés en Côte d'Ivoire sont le plus souvent de phase III ou IV. Les trois principaux axes de recherche du site PAC-CI (Programme national/ANRS/coopération française-Côte d'Ivoire) sont la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, l'amélioration de la prise en charge des adultes et de celle des enfants infectés. Sur ces thèmes, les recherches sont cliniques (essai thérapeutique sur un traitement alternatif chez la femme enceinte et le nouveau-né, un premier essai mondial de début précoce des ARV, Temprano ANRS 12136, qui a pour objectif de réduire significativement la probabilité de morbidité sévère liée au VIH ou du décès à moyen terme. Ainsi que le suivi, depuis 1997, d'une cohorte de patients à date de contamination connue, biologiques (étude de la performance de la technique des papiers buvards), économiques (recherches coût-efficacité sur la distribution des antirétroviraux en Côte d'Ivoire), psychosociologiques et opérationnelles (évaluation du dépistage familial du VIH dans les consultations pédiatriques). En 14 ans, le site a publié 220 articles scientifiques.

Le Ministère de la lutte contre le Sida a décidé de déployer les nouvelles interventions biomédicales dès qu'elles sont validées, notamment des méthodes de prévention dont les femmes prennent l'initiative, telles que des microbicides; des mesures prophylactiques, un traitement rapide à titre de prévention et un vaccin contre le VIH. Dans un récent rapport sur les avancées de la lutte contre le sida dans le monde, l'ONUSIDA relève une diminution du taux d'infection à 25% de 2001 à 2010: une nouvelle encourageante pour la lutte contre la pandémie. Pourtant des efforts restent encore à faire en matière de mise sous traitement des personnes vivant avec le VIH. Seulement 6 millions de patients sont sous traitement contre 10 millions en attente de traitement, alors qu'on déplore chaque jour près de 7.000 nouvelles infections. En effet, en 2011, ce sont plus de cinq millions de jeunes âgés entre 15 et 24 ans qui ont été contaminés par le virus du sida. En régression de 12% depuis 2001, ce chiffre reste encore très alarmant d'autant plus que quatre millions des jeunes contaminés sont localisés en Afrique subsaharienne. Parmi ceux-ci, 60% des jeunes séropositifs sont de sexe féminin, avec 72% des cas en Afrique subsaharienne, démontrant une féminisation de la pandémie sur le continent, précise le rapport. D'où l'intérêt d'insister sur la prévention, la lutte contre la discrimination et la stigmatisation, qui restent, jusqu'à présent l'une des meilleures armes pour lutter contre le VIH/sida. Cependant, il reste à résoudre l'épineuse question du financement de la lutte. En Afrique, avec le plus grand nombre de personnes vivant avec le VIH, le financement de la lutte provient essentiellement des bailleurs, notamment des Etats-Unis qui ont fourni près de 80% de l'aide internationale ces dix dernières années.

L'un des objectifs majeurs restent à pouvoir mettre sous traitement près de 13 millions de patients et à réaliser «Zéro nouvelle infection à VIH. Zéro discrimination. Zéro décès liés au sida » d'ici 2015.

V) MISE EN PLACE DE L'ESSAI TEMPRANO, ANRS 12136 EN COTE D'IVOIRE

5.1. GENERALITES

5.1.1. ASPECTS REGLEMENTAIRES EN COTE D'IVOIRE

En Côte d'Ivoire, la situation est toute particulière, les textes ivoiriens régissant les essais cliniques sont éparpillés à travers plusieurs dispositions générales. Il n'existe donc pas de textes ou de lois ivoiriennes qui définissent de manière très claire et précise le déroulement des essais cliniques, d'où le danger qui guette les sujets. Cependant il existe un arrêté établi par la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), l'arrêté **N°317/SP/DSPH** – portant sur la réglementation de l'expérimentation clinique des substances médicamenteuses avant et après commercialisation en Côte d'Ivoire.

5.1.2. LES ETAPES DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE SELON L'ARRETE **N°317/SP/DSPH**

5.1.2.1. RECHERCHE D'EXPERTS SUR LE TERRITOIRE IVOIRIEN

Tous les promoteurs ou ONG internationaux désireux de réaliser une étude clinique en Côte d'Ivoire, sur des médicaments non enregistrés, avec AMM ou des principes actifs médicamenteux, doivent choisir des médecins qui auront un rôle consultatif, sur une liste de médecins exerçant sur le territoire ivoirien, agréé par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, selon l'arrêté ministériel **N° 317/SP/DSPH**.

Nul ne peut entreprendre une expérimentation clinique de substances médicamenteuses sur l'étendue du territoire national sans avoir obtenu au préalable l'autorisation de Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population. Toute demande en vue d'expérimentation clinique de substances médicamenteuses ou de médicaments doit être adressée en trois exemplaires, par l'investigateur en charge de l'étude, à Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population sous/couvert de Monsieur le Directeur des Services Pharmaceutiques. Cette demande doit comporter, outre le protocole, les éléments justifiant l'opportunité et le fondement de l'expérimentation envisagée en l'occurrence les principaux résultats des essais précliniques. Toutes les charges de l'expérimentation incombent au demandeur.

Le Ministre de la Santé Publique et de la Population soumet la demande au Comité d'éthique pour un avis. Lorsque l'avis est favorable, la demande est approuvée par le Ministre. Donc lorsque la demande est acceptée, le demandeur doit s'engager à surveiller chaque sujet inclus dans l'expérimentation pendant une durée qui ne peut être inférieure aux périodes définies ci-après :

- Si le produit expérimenté est administré par la voie générale, la durée de surveillance « post-essai » est de deux ans pour une durée d'expérimentation du volontaire au produit inférieure ou égale à six mois. Cette durée de surveillance est portée à trois ans pour une période d'expérimentation supérieure à six mois ;
- Si le produit expérimenté est administré par une voie locale, la durée de surveillance « post-essai » est de un an pour une période d'expérimentation inférieure ou égale à trois mois. Cette durée de surveillance est portée à deux ans pour une période d'expérimentation supérieure à trois mois.

Le Ministre de la Santé Publique et de la Population peut, en fonction de la nature du produit, exiger une durée de surveillance plus longue.

Les experts doivent se conformer rigoureusement au protocole autorisé. Toute modification du protocole ou toute difficulté survenant au cours de l'expérimentation doit être notifié à Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population.

Selon l'arrêté N°317/SP/DSPH : Portant sur la réglementation de l'expérimentation clinique des substances médicamenteuses avant et après commercialisation en Côte d'Ivoire, les résultats de toute expérimentation effectuée sur toute l'étendue du territoire doivent être communiqués à Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population sous/couvert de Monsieur le Directeur des Services Pharmaceutiques qui est tenu de préserver le caractère confidentiel.

5.1.2.3. LES ETUDES MULTICENTRIQUES

Les études multicentriques sont des expérimentations cliniques effectuées sur un médicament déjà admis sur le marché. Car la plupart des médicaments sur le marché africain ont été validés sur des patients européens. Le particularisme aussi bien environnemental, physiologique, génétique que pharmacologique de la personnalité du patient africain ou noir n'est pas pris en compte lors de ces essais compte tenu du très faible taux de participation des minorités dans la cohorte de patients.

Le responsable de la mise sur le marché d'un tel médicament désireux d'effectuer des études multicentriques sur un produit doit en faire la déclaration auprès de Monsieur le Ministre de la Santé Publique et de la Population sous/couvert de Monsieur le Directeur des Services Pharmaceutiques. Cette déclaration doit indiquer, notamment, le protocole choisi, et la ou les personnes devant réaliser cette étude.

Seuls, les médecins exerçant sur le territoire ivoirien, dans certaines limites, sont autorisés à conduire de telles études. Les pharmaciens sont chargés de la dispensation des médicaments aux volontaires inclus dans l'essai clinique.

5.1.2.4. DEMANDE DE L'AVIS DU COMITE NATIONAL D'ETHIQUE

Le Comité National d'Ethique a été créé en 1995 par arrêté ministériel. Il émet un avis sur les questions d'éthique et le fonctionnement des programmes contre le SIDA, les maladies sexuellement transmissibles (MST) et la tuberculose mis en œuvre par le ministère de la santé. En outre, le Comité examine et valide les protocoles d'essais cliniques. Il est composé de 9 membres : médecin, pharmacien, juriste, philosophe, sociologue, représentant d'ONG (Organisation Nationale Gouvernementale), et de représentants des trois principales religions (catholique, protestante, musulmane).

5.1.2.5. IMPORTATION DES MEDICAMENTS

La demande d'importation des médicaments ou produits pharmaceutiques nécessaires à l'essai clinique, sur le territoire ivoirien, doit être adressée à la DPM (Direction de la Pharmacie et du Médicament).

5.2. ESSAI TEMPRANO, ANRS 12136

Concernant, l'essai Temprano, il a été mis en place par le site PAC-CI qui est le site ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) basé en Côte d'Ivoire et est suivi actuellement par l'équipe de monitoring de PAC-CI en relation avec l'Université de Bordeaux.

5.2.1. HISTORIQUE

1. ANRS

L'ANRS anime et finance en France les recherches sur le sida et les hépatites virales B et C. Créée officiellement en 1992, l'ANRS est un groupement d'intérêt public (GIP) qui mène ses actions avec le soutien des ministères en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires étrangères et les principaux organismes de recherche français : l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Centre national de recherche scientifique (CNRS), l'Institut Pasteur et l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Elle s'appuie également sur un réseau de cliniciens appartenant au secteur hospitalier pour la conduite de ses essais thérapeutiques.

L'ANRS est présente dans l'ensemble des champs scientifiques : recherche biologique fondamentale, vaccinale, clinique et épidémiologique, essais thérapeutiques, recherches en santé publique, en sciences de l'homme et de la société. L'agence anime et soutient également des programmes de recherche dans les pays en développement.

Toutes les recherches menées par l'ANRS dans les pays du Sud s'inscrivent dans un partenariat entre les équipes françaises et la ou les équipes du ou des pays où se déroule la recherche. En outre, dans certains pays, ce partenariat est formalisé par la signature d'une convention entre l'ANRS et les ministères de la Santé et/ou de la Recherche définissant des engagements réciproques de collaboration sur le long terme : ce sont les sites ANRS.

Dans les autres pays, on parle de projets "hors sites". Les sites ANRS sont situés en Côte d'Ivoire, au Sénégal, au Burkina Faso, au Cameroun, au Vietnam, au Cambodge, en Egypte et au Brésil.

2. LE PROGRAMME PAC-CI

Le programme « PAC-CI/site ANRS de Côte d'Ivoire » a été ouvert en 1994, puis formalisé en 1996 par convention entre le Ministère ivoirien de la Santé, le Ministère ivoirien de l'Economie et des Finances, le Ministère français de la Coopération et l'ANRS.

Les institutions de tutelle du programme PAC-CI sont : *Pour la partie ivoirienne*, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, le Ministère de la Santé et de la Lutte contre le SIDA, et le Ministère de l'Economie et des Finances ; *Pour la partie française* : l'INSERM/ANRS, l'Université Bordeaux Segalen et l'Ambassade de France en Côte d'Ivoire. Depuis sa création, l'équipe PAC-CI a publié 244 articles scientifiques, encadré 50 étudiants en Master et 21 en doctorat de sciences, donné naissance à des grands programmes de soins dans lesquels sont maintenant suivis des dizaines de milliers de personnes infectées par le VIH, et noué un nombre croissant de collaborations nationales et internationales.

Ses trois axes de recherche historiques sont « la prise en charge des adultes infectés par le VIH », « la réduction de la transmission de la mère à l'enfant du VIH » et « la prise en charge des enfants infectés par le VIH ». Sur ces axes, des résultats importants ont été obtenus et ont été à la base de recommandations opérationnelles de l'OMS. Les outils de recherche ont d'abord été cliniques, épidémiologiques et biologiques, puis se sont ouverts à l'économie, la sociologie, l'anthropologie et la modélisation.

Avec l'appui de l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Bordeaux Segalen, une génération de jeunes chercheurs ivoiriens a été formée, qui sont maintenant en thèse ou en post-doctorat, dirigent les nouveaux projets et prennent une part de responsabilité croissante dans la direction de l'équipe. Cette génération de jeunes cadres a permis à l'équipe PAC-CI de traverser la période de crise des années 2000-2011 en continuant à se développer.

PAC-CI représente une expérience originale de partenariat binational qui a réussi à s'inscrire dans la durée grâce à une capacité d'adaptation et d'innovation. Cette expérience de partenariat ouvre des perspectives intéressantes dans le domaine de la collaboration internationale en matière de recherche sur les maladies infectieuses et en matière d'enseignement supérieur.

Les défis pour les années qui viennent sont :

- de poursuivre et intensifier ces efforts de formation pour préparer les générations suivantes,
- de s'ouvrir à la recherche sur des maladies infectieuses autres que le VIH et les maladies associées,
- de consolider l'équipe sur le plan institutionnel, avec le soutien des autorités de tutelle [63].

❖ **L'année 2011 : La crise post-électorale**

De décembre 2010 à mai 2011, l'équipe PAC-CI a dû faire face à la crise post-électorale ivoirienne, incluant la dégradation rapide du système de soins, la fermeture des banques en cascade, la montée de l'insécurité, l'exode d'une partie des malades d'Abidjan vers d'intérieur du pays et enfin aux violences de la bataille d'Abidjan, pendant laquelle la population est restée confinée plusieurs semaines à domicile dans des conditions difficiles.

Grace au dévouement du personnel impliqué dans le monitoring des études et dans les soins, aucune étude n'a été interrompue, et les soins aux malades ont pu se poursuivre malgré des conditions particulièrement difficiles. Les conséquences de la crise sur la santé des personnes prises en charge dans les centres et sur la qualité des études en cours ont donc été limitées.

❖ **Bilan synthétique 1995-2011**

La naissance de grands programmes opérationnels à partir d'équipes d'abord formées au cours des travaux de recherche ANRS puis s'étant autonomisées au milieu des années 2000 sous formes d'ONG (associations ACONDA et KO'KHOUA). Ces ONG sont devenues des grands opérateurs de mise en œuvre et prestation de soins aux personnes vivant avec le VIH en Côte d'Ivoire. Maintenant indépendantes de PAC-CI, elles en restent des partenaires très solides pour les projets de recherche.

L'enracinement dans la durée de partenariats stables en Côte d'Ivoire, en France, en Europe aux USA et dans le cadre de grandes collaborations multilatérales internationales : Beaucoup de ces collaborations ont pour caractéristique de mettre en réseau des équipes de recherche de pays du Sud, avec le soutien de promoteurs français, européens ou américains (IeDEA West Africa, HIV-2, CEPAC international, Réseaux MONOD).

❖ Equipe et partenaires

Le Programme PAC-CI est composé d'une « équipe centrale » inter-projets, et « d'équipes partenaires ».

L'équipe centrale est hébergée dans les locaux du programme PAC-CI, dans l'enceinte du CHU de Treichville. Elle comprend 33 personnes, dont 30 ivoiriens, 2 français et 1 togolais. Elle est sous la coresponsabilité de deux **Coordonnateurs** (un ivoirien, dit Coordonnateur « Sud », et un français, dit Coordonnateur « Nord »), de deux **Coordonnateurs adjoints**, et d'un **Directeur**.

Le « comité de direction » comprend, outre les deux coordonnateurs, les deux coordinateurs adjoints, et le directeur, les **sept chercheurs seniors** de l'équipe. Les chercheurs sont appuyés par une équipe de monitoring qui comprend deux **moniteurs d'étude clinique**, un **informaticien**, quatre **gestionnaires de bases de données/développeurs d'application** et quatre **opérateurs de saisie**.

Les partenaires actuels sont :

En Côte d'Ivoire:

➤ Les trois CHU d'Abidjan :

- ✓ CHU de Treichville : le **service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT)**, dirigé par le Pr Emmanuel Bissagnene), le **Centre de Diagnostic et de Recherches sur le Sida (CEDRES)**, dirigé par le Pr Hervé Ménan) ;
- ✓ CHU de Yopougon : les **services de Médecine et de Gastro-entérologie** (dirigé par le Pr Thérèse N'dri-Yoman), **de Pédiatrie** (dirigé par le Pr Marguerite Timité Konan) **et de Gynécologie-Obstétrique** (dirigé par le Pr Mamourou Koné) ;
- ✓ CHU de Cocody : le **service de Pédiatrie** (dirigé par le Pr Madeleine Folquet),

➤ Les quatre grands centres de soins extrahospitaliers spécialisés dans le VIH :

- ✓ le **Centre de Prise en charge et de Formation (CEPREF)**, directeur : Dr Eugène Messou) à Yopougon-Attie,
- ✓ le **Centre Médical de Suivi des Donneurs de Sang (CMSDS)**, directeur : Dr Albert Minga) au Centre National de Transfusion Sanguine,
- ✓ le **Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA)**, directeur : Dr Henri Chenal),
- ✓ l'**Unité de Soins Ambulatoire et de Conseil (USAC)**, directeur : Dr Serge-Olivier Koule) ;

➤ **Des structures de soins générales autres que les CHU :**

- ✓ les **Hôpitaux généraux de Yopougon Attié et d'Abobo Nord, l'hôpital El Rapha, les FSU communautaire d'Anonkoua Kouté, d'Abobo-Avocatier, de Yopougon Wassakara et de Yopougon Niangon, le Centre associatif La Pierre Angulaire**

➤ **Des institutions de recherche :**

- ✓ **l'Ecole Nationale de Statistiques et des Sciences Economiques Appliquées (ENSEA, dirigée par Mr Koffi N'guessan),**
- ✓ **le Département de Psychologie et l'Institut d'Ethnosociologie (dirigé par le Pr Mariatou Kone) de l'université Abidjan Cocody**
- ✓ **L'institut Pasteur de Côte d'Ivoire (dirigé par le Pr Mireille Dosso).**

➤ **Des institutions de santé publique :**

- ✓ **le Programme National de Prise en Charge des Personnes affectées par le VIH (PNPEC) du Ministère de la Santé et de la lutte contre le SIDA (dirigé par le Dr Virginie Ettiegne-Traoré) ;**
- ✓ **la Pharmacie de la Santé Publique (PSP) (dirigée par le Pr Ange Yapi)**

➤ **Des partenaires associatifs :**

- ✓ **l'équipe Esther de Côte d'Ivoire (coordonnateur : Dr Jean Marie Masumbuko)**
- ✓ **les associations ACONDA (directeur : Dr Toure Siaka) et KO'KHOUA (directeur : Dr Albert Minga).**
- ✓ **le Réseau Ivoirien des personnes vivant avec le VIH (RIP+, Président : Mr Coulibaly Yaya).**

5.2.2. CADRE REGLEMENTAIRE DES ESSAIS CLINIQUES MENES PAR PAC-CI

La recherche dans les pays en développement fait face à de nombreuses difficultés : pénurie des systèmes de santé, grandes inégalités d'accès aux soins des populations, faible investissement des pays dans la recherche, rareté des équipes de chercheurs locaux, absence de cadres réglementaires nationaux pour la recherche, absence de comité d'éthique dans certains pays. Ces constats ont conduit l'ANRS à préciser les règles d'éthique et de bonnes pratiques dans lesquelles elle souhaitait conduire la recherche dans les pays en développement. Un premier texte a été publié en mai 2002, sous la forme d'une "charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement". Il a été amendé en 2008 et sert de référence pour les chercheurs souhaitant conduire un projet financé par l'ANRS.

L'essai Temprano, s'appuie beaucoup sur cette « charte d'éthique », les directives européennes mais également la réglementation internationale (déclaration d'Helsinki, CIOMS, ICH).

PAC-CI essaie également de se conformer à la loi informatique et liberté française (CNIL).

Toute recherche menée par l'ANRS prend en compte et respecte les règles de législation nationale existantes.

Le protocole, les amendements, la note d'information et le formulaire de consentement de cet essai sont soumis pour approbation au comité national d'éthique de Côte d'Ivoire, au Programme National de Prise en Charge (PNPEC) des personnes vivant avec le VIH du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire et au Programme National de Lutte contre la Tuberculose de Côte d'Ivoire.

Le protocole, les amendements, la note d'information et le formulaire de consentement de cet essai sont déposés à la Direction de la Pharmacie et du Médicament du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire.

5.2.3. MISE EN PLACE DE L'ESSAI TEMPRANO, ANRS 12136

5.2.3.1. RESUME DU PROTOCOLE DE L'ESSAI

Le promoteur de l'essai est l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS): Directeur : **Pr Jean-François Delfraissy** et les investigateurs coordonnateurs sont :

Pr Serge Eholié, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Treichville et **Dr Xavier Anglaret**, INSERM U897, Université Victor Segalen Bordeaux 2.

C'est un essai randomisé, contrôlé, de phase III. Le titre du protocole est : « Bénéfices et risques d'un traitement antirétroviral précoce chez des adultes infectés par le VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire ». L'OMS recommande depuis le 1^{er} décembre 2009 que les traitements antirétroviraux soient débutés chez toute personne adulte ayant moins de 350 CD4/mm³, quel que soit le stade clinique. La présente étude évalue les risques et bénéfices individuels d'un début du traitement antirétroviral chez des adultes ayant plus de 350CD4/mm³ en Côte d'Ivoire. Le principal bénéfice individuel d'un début très précoce du traitement ARV pourrait être une réduction de la morbidité sévère précoce « SIDA » et « non SIDA ». Alors que dans les pays industrialisés la morbidité qui pourrait justifier un traitement ARV plus précoce est plutôt de nature non infectieuse (tumeurs non SIDA, maladies rénales et cardiovasculaires), en Afrique sub-Saharienne, la principale cause de morbidité sévère précoce classant au stade SIDA est la tuberculose, et les principales causes de morbidité sévère VIH non SIDA sont les maladies bactériennes invasives. Du fait d'un accès limité au diagnostic et aux traitements, certaines personnes décèdent de cette morbidité infectieuse précoce avant d'atteindre le chiffre de 350 CD4/mm³. Les principaux risques individuels attendus d'un début très précoce du traitement ARV sont les effets indésirables médicamenteux et la sélection de résistances aux ARV.

❖ **Objectifs:**

- évaluer les bénéfices et risques d'un traitement ARV précoce
- évaluer l'efficacité d'une chimio prophylaxie contre la tuberculose par l'INH (Isoniazide)

❖ **Méthode:**

(i) Essai randomisé de traitement ARV précoce, de supériorité, sans insu sur le traitement, multicentrique ; (ii) cohorte « nichée dans l'essai » de personnes recevant une prophylaxie antituberculeuse par 6 mois d'INH.

❖ **Principaux critères d'inclusion:**

(i) Sérologie VIH-1 ou VIH-1+2 positive ; (ii) âge ≥ 18 ans ; (iii) nadir de CD4 entre 350/mm³ et 800/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 ; (iv) absence de tuberculose active.

❖ **Régimes antirétroviraux de première intention:**

- **ténofovir-emtricitabine-efavirenz** pour les hommes infectés par le VIH-1, ou les femmes infectées par le VIH-1 remplissant les deux conditions suivantes : contraception efficace, effective, et absence d'antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant (PTME) par un régime contenant de la névirapine ;
- **ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir** pour les femmes ne prenant pas de contraception effective et/ou ayant un antécédent de prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant par un régime contenant de la névirapine, et pour les personnes co-infectées par les VIH 1 et 2.

❖ **Critère de jugement principal:**

Décès (quelle qu'en soit la cause), SIDA, maladie tumorale non SIDA ou maladie bactérienne invasive non SIDA.

❖ **Critère de jugement secondaire:**

Événement clinique ou biologique classant aux grades 3 ou 4 de la classification ANRS des effets indésirables (incluant les événements rénaux et cardiovasculaires).

❖ **Centres participants:**

Les centres cliniques dans lesquels seront inclus et suivis les participants sont :

- Le centre de prise en charge, de recherche et de formation (CEPREF), de Yopougon, (CF)
- Le Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan (CIRBA), AB)
- Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), CHU de Treichville, (ST)
- L'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC), CHU de Treichville, (UC)
- Le Centre de suivi des donneurs de sang du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) d'Abidjan, (NS)
- Le centre de prise en charge des personnes infectées VIH « La Pierre Angulaire », Treichville, (LP)
- L'Hôpital Général Félix Houphouët Boigny, Abobo, (HB)
- La Formation Sanitaire Urbaine d'Anonkoua Kouté, Abobo, (KT)

- Le centre El Rapha d'Abobo, (ER)

❖ **Critères d'inclusion:**

- Sérologie VIH-1 positive ou VIH-1+VIH-2 positive
- Age ≥ 18 ans
- Absence de tuberculose active en cours
- Résidence dans une des communes de l'agglomération d'Abidjan
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé avant tout examen nécessité par l'essai
- Stade clinique et immunologique :
 - ✓ Dans la période d'inclusion de l'essai Temprano pendant laquelle les recommandations OMS en cours sont celles de 2006, les critères cliniques et immunologiques d'inclusion sont : nadir de CD4 mesuré entre 350/mm³ et 600/mm³ et stade clinique OMS 1, 2 ou 3 [24] ;
 - ✓ Dans la période de l'essai Temprano pendant laquelle les recommandations OMS en cours sont celles de 2009, les critères cliniques et immunologiques d'inclusion sont : nadir de CD4 mesurés entre 400 et 800/mm³ à deux reprises, et stade OMS 1, 2 ou 3;

Sur l'ensemble des deux périodes, les personnes incluses dans les analyses à la fin de l'essai auront donc été incluses en stade OMS 1, 2 ou 3 et avec un nadir de CD4 entre 350 et 800/mm³.

❖ **Critères de non-inclusion:**

- Femmes enceintes ou allaitant
- Sérologie positive pour le VIH-2 seul
- Signes cliniques compatibles avec une pathologie sévère (incluant la tuberculose) dont le diagnostic ne serait pas encore affirmé - tels que fièvre, amaigrissement, diarrhée ou toux non encore expliquée (liste non exhaustive).
- Multithérapie antirétrovirale débutée auparavant.
- Insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère connues.

❖ Stratégies de randomisation:

L'étude compare « traitement ARV plus précoce que le stade actuellement recommandé par l'OMS » à « traitement antirétroviral débuté au stade actuellement recommandé par l'OMS », en ajustant sur le fait d'avoir été choisi pour recevoir une chimioprophylaxie antituberculeuse par 6 mois d'INH un mois après l'inclusion.

Il a donc été décidé de randomiser les personnes en 4 stratégies :

- **Stratégie 1 : Stratégie « début des ARV sur les critères OMS»**

- Début d'un traitement antirétroviral à n'importe quel moment du suivi dans l'essai si au moins un des critères suivants est présent : (i) $CD4 < 350/mm^3$ confirmée sur deux prélèvements consécutifs, quel que soit le stade clinique OMS; (ii) survenue d'une maladie opportuniste du stade 4 de la classification en stades cliniques de l'OMS.

- **Stratégie 2 : Stratégie « début des ARV sur les critères OMS », avec Isoniazide précoce**

- Isoniazide 300 mg : 1 comprimé par jour le matin à jeun débuté un mois après la randomisation (M1) et poursuivi 6 mois
- Début d'un traitement antirétroviral à n'importe quel moment du suivi dans l'essai si au moins un des critères suivants est présent : (i) $CD4 < 350/mm^3$ confirmée sur deux prélèvements consécutifs, quel que soit le stade clinique OMS; (ii) survenue d'une maladie opportuniste du stade 4 de la classification en stades cliniques de l'OMS.

- **Stratégie 3 : Stratégie « début des ARV précoce »**

- Début d'un traitement antirétroviral le jour de la randomisation (M0) sans attendre la présence des critères OMS.

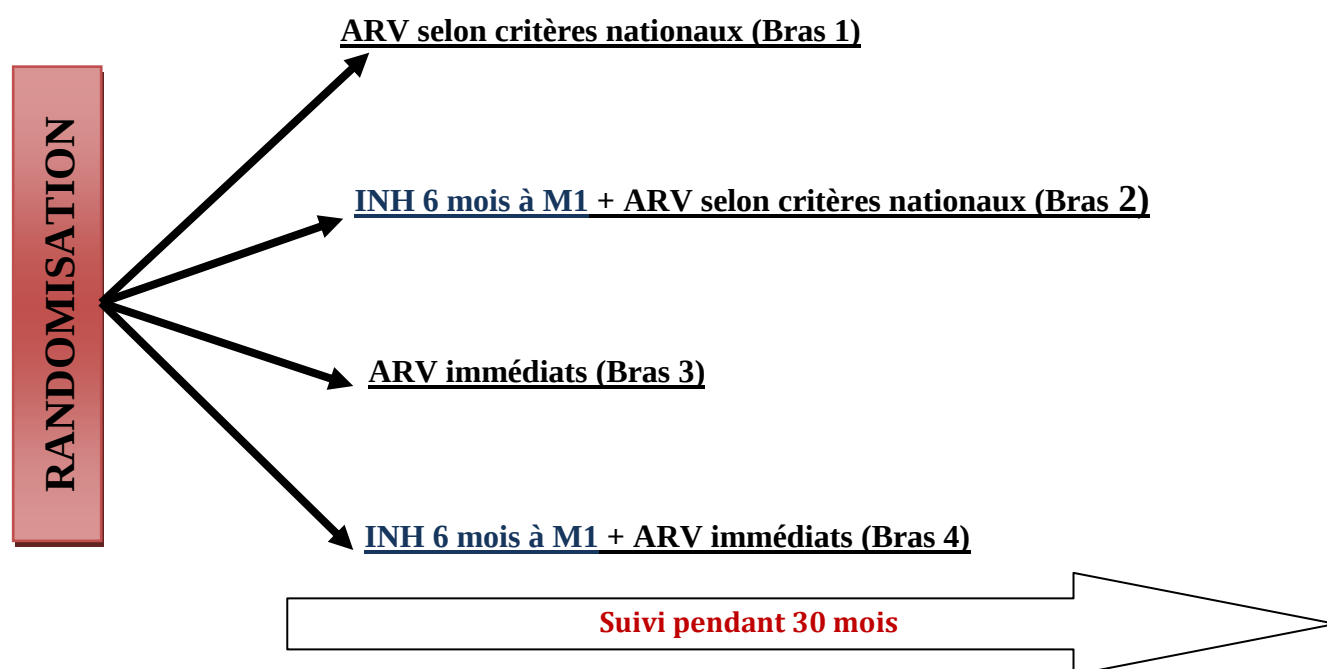
- **Stratégie 4 : Stratégie « début des ARV précoce », avec Isoniazide précoce**

- Isoniazide 300 mg : 1 comprimé par jour le matin à jeun un mois après la randomisation (M1) et poursuivi pendant 6 mois
- Début d'un traitement antirétroviral le jour de la randomisation (M0) sans attendre la présence des critères OMS.

La liste de randomisation a été préalablement établie par la statisticienne du Centre de Méthodologie et de Gestion de Bordeaux avant le début de l'essai. Les effectifs des 4 groupes de stratégie sont équilibrés. La randomisation est stratifiée sur le centre de suivi.

La randomisation des patients est effectuée de façon centralisée au centre de coordination de l'essai à Abidjan où est organisée une permanence téléphonique.

❖ Schéma de l'étude:



Taille de l'étude : 2076 patients inclus, dont 519 par bras, voir la répartition des volontaires dans les différents centres de suivi de l'étude dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des volontaires inclus dans les différents centres de suivi de l'étude

CENTRES	CF	NS	ST	HB	AB	UC	KT	ER	LP
NOMBRES DE PATIENTS	437	420	279	259	226	167	127	93	68

5.2.3.2. PRISE EN CHARGE DU PATIENT

La majorité des recherches cliniques sont prises en charge par l'ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales).

Les investigateurs de l'étude et les coordonnateurs des sites ANRS s'assurent que tous les intervenants sont informés des règles de l'éthique médicale et de l'éthique de la recherche.

Dans le cas où une personne ayant accepté de participer à une recherche n'est finalement pas retenue, l'ANRS s'engage à ce qu'elle soit orientée vers un dispositif de prise en charge qu'elle aura préalablement identifié en relation avec ses partenaires locaux. Ces modalités sont précisées en annexe des protocoles de recherche.

Hormis les cas où il est justifié par les objectifs scientifiques de la recherche, le dépistage systématique des hépatites virales n'est pas un prérequis aux recherches sur l'infection par le VIH et inversement.

L'ANRS met tout en œuvre, notamment en obtenant un engagement écrit des autorités de santé locales avant le début de la recherche pour que, au terme de celle-ci, les traitements et les interventions ayant démontré leur efficacité, ou des traitements ou interventions d'efficacité équivalente, soient mis à la disposition des personnes ayant participé à la recherche. Ceci justifie une discussion préalable des investigateurs avec les autorités de santé. Les modalités de la prise en charge de la personne au-delà du terme de la recherche sont toujours précisées dans le protocole et la notice d'information au patient.

5.2.3.3. CONSENTEMENT

Le consentement doit être signé avant la réalisation de tous les examens cliniques ou para-cliniques spécifiques à l'essai. Si la personne donne son accord de participation, les investigateurs inscrivent leurs noms et prénoms en clair, et la personne date et signe le formulaire de consentement. L'exemplaire original est conservé dans le centre de suivi dans un lieu sûr inaccessible à des tiers, puis remis en main propre au moniteur à l'occasion de la visite de monitoring hebdomadaire. Le moniteur le transporte au centre de coordination de l'essai, où il sera conservé dans un lieu sûr inaccessible à des tiers. A la fin des inclusions, ou au plus tard à la fin de l'essai, les formulaires de consentement sont transmis à l'ANRS ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile par l'ANRS aux investigateurs. Tout amendement qui modifie significativement la prise en charge des patients et les procédures de l'essai telles qu'exposées dans la note d'information originale fait l'objet

d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

Selon l'étude menée par l'UNICEF (United Nations Children's Fund), le taux d'analphabétisation chez les jeunes (15-24 ans) entre 2005 et 2010 est de 72% chez les hommes et 61% chez les femmes. Donc l'information du patient et son consentement préalable de participation doivent être envisagés dans leur forme et leur recueil en fonction du contexte culturel, sociologique du pays. Les éléments suivants ont été proposés afin d'obtenir un processus conforme à la qualité attendue :

- ✓ travailler le contenu et le support de l'information transmise (simplicité, niveau pédagogique du vocabulaire, forme, support, illustrations etc.) ;
- ✓ élaborer un processus d'information basé sur le contexte usuel et les pratiques de santé du pays. Malheureusement, il existe peu de guides pratiques consacrés aux meilleurs moyens à appliquer pour informer les patients et s'assurer de leur compréhension du projet. Le processus d'information et de recueil du consentement peut suivre le format habituel standard en recherche clinique d'un entretien individuel et confidentiel entre le médecin, l'investigateur et son patient destiné à exposer les points clés de la recherche et à répondre aux questions du patient. Les quelques évaluations menées en Côte d'Ivoire suggèrent néanmoins que ce seul processus semble insuffisant, s'adressant à une population pauvre, illettrée, non familiarisée avec la conduite des recherches.
- ✓ Le processus retenu, tient compte du niveau social des patients, et prévoit l'aide d'un traducteur, dans une autre langue ou dialectes.
- ✓ S'assurer de la validité et de la compréhension de l'information reçue est un gage de la qualité éthique du projet mais aussi d'engagement des patients jusqu'au terme de la recherche.
- ✓ Le document signé ou l'engagement oral de consentement, devant témoin, par exemple, doit faire l'objet d'une «trace» vérifiable, donc dans le cas de l'essai Temprano c'est l'empreinte digitale du volontaire qui est exigée et conservée de façon confidentielle. On pourra au cours de la recherche vérifier de ce fait le recueil de consentement pour chaque patient participant.
- ✓ Par ailleurs, l'information initiale et le consentement sont des processus qu'il est souvent nécessaire de répéter au cours de la recherche à la lumière des amendements apportés au protocole initial. Il convient donc de prévoir les modalités de ce nouveau recueil, d'identifier de façon non équivoque les différentes versions et d'en conserver la chronologie [24].

Les antirétroviraux sont:

- Soit délivrés gratuitement par la Pharmacie de Santé Publique (PSP) de Côte d'Ivoire. Le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire s'est engagé à ce que les personnes participant à cet essai bénéficient des mêmes conditions d'accès aux antirétroviraux que toute personne infectée par le VIH en Côte d'Ivoire.
- Soit fournis gratuitement par les firmes pharmaceutiques. Les laboratoires Gilead Sciences et Merck & Co se sont engagés pour une fourniture gratuite de ténofovir, emtricitabine et d'efavirenz.

Le Ministre de la Santé et de l'Hygiène Publique de Côte d'Ivoire s'est engagé à ce que les molécules utilisées pendant l'essai soient disponibles pour les participants lorsqu'ils sortiront de l'essai, dans le cadre de leur suivi ultérieur par le programme national.

C'est un grand pas en avant dans le contrôle et le traitement du sida. Un accord Gilead Unitaid a été signé à Londres afin de produire des génériques d'antirétroviraux pour les pays les plus pauvres. Le but de l'organisation Unitaid est de négocier le prix des médicaments pour des fléaux tels que le sida, le paludisme ou encore la tuberculose, dans les pays les plus pauvres. Le principe est le suivant : les laboratoires d'origine gardent leur propriété intellectuelle mais confient leurs brevets les plus récents à des génériqueurs. Seuls les pays les plus pauvres (et non tous les pays en développement) sont concernés par cette production de médicaments. Plus d'une centaine de pays bénéficieront ainsi de cet accord. Alors que les formes pédiatriques de ces génériques seront vendues sans droit, le laboratoire américain Gilead touchera 3 à 5% de royalties sur les ventes des autres traitements. La production de ces copies devrait se faire en Inde à moindre coût. Les médicaments concernés sont tenofovir, l'emtricitabine, l'elvitegravir, le quad, le cobicistat. L'initiative a été lancée en juillet 2010.

5.2.4. SUIVI DE L'ESSAI

La réalisation d'un essai est rarement la seule préoccupation d'un investigateur clinicien. Pour l'aider à réaliser ce travail, à recueillir dans les délais prévus des données complètes, fiables et conformes au protocole, à valider les données recueillies, à prévenir et à corriger les oublis, erreurs involontaires et violations de protocole, un suivi du déroulement de l'étude doit être assuré par des professionnels (moniteurs, assistants de recherche clinique (ARC)). Les personnes chargées du suivi de l'essai pour le compte du promoteur doivent avoir des connaissances sérieuses de BPCs, une maîtrise de la langue du pays. Pour un projet donné, il est utile de disposer d'un « plan qualité » rassemblant les éléments spécifiques du projet :

- Délimitation du projet (produits étudiés, essais concernés) ;
- Procédures standardisées et/ou spécifiques applicables ;
- Plan de monitoring des sites d'investigation ;
- Actions de formations nécessitées par le projet ;
- Plan d'audits
- Calendrier prévisionnel

5.2.4.1. PLAN QUALITE

La vocation première de la qualité en recherche clinique est de mettre en œuvre des moyens qui garantissent la meilleure protection possible des personnes qui participent à la recherche.

Trois principes sont prioritaires:

- le respect des droits du patient avec, *a minima*, l'obligation de l'informer et de recueillir son consentement de participation préalablement à la réalisation de la recherche ;
- la protection de la santé et du bien-être du patient avec la notion selon laquelle les intérêts de la recherche et de la société ne sauraient en aucun cas prévaloir sur ceux de la personne ;
- la sélection de projets de recherche justifiés, correspondant à des besoins de santé prioritaires et dont le bénéfice escompté pour les patients contrebalance le risque prévisible encouru.

La seconde vocation de la qualité est de prouver l'exactitude des résultats obtenus grâce à la mise en place d'une organisation et d'outils qui assurent la traçabilité et la validité des résultats.

Trois activités complémentaires et liées entre elles viennent à l'appui de cette démarche:

- l'information et la formation permanente des partenaires du projet avec la mise en place d'une réflexion globale qui permette de définir le cadre réglementaire de la recherche imposé par la loi ou choisi selon des exigences éthiques. La diffusion à chacun des partenaires et leur parfaite connaissance de ce cadre de réalisation de la recherche est un prérequis de la démarche qualité ;
- la mise en place de règles écrites de fonctionnement (procédures de travail) conformes aux référentiels retenus pour réaliser la recherche ;
- enfin, la mise en place d'un contrôle qualité permanent c'est-à-dire la vérification régulière de ce qui a été fait en particulier sur les deux aspects exposés plus haut : la protection des patients et la crédibilité des résultats.

Une fois le périmètre défini, il est primordial et indispensable avant d'envisager toute adaptation dans la mise en œuvre des BPC, de définir quels sont les risques et les enjeux liés à la recherche qui va débiter. Ceci doit être entrepris le plus tôt possible, doit être décrit, documenté et détaillé de façon à mettre en regard de ces risques et de ces enjeux un véritable plan qualité.

Deux types de risque ont été identifiés :

❖ **Tout d'abord les risques liés aux caractéristiques de la recherche :**

- Patients de l'essai (populations à risque particulier ?...)
- Médicament (toxicité particulière ?...)
- Dangers liés au protocole (examens invasifs ?...)
- Méthode
- -design
- Structure en charge de la recherche (expérience en recherche clinique ?...)

❖ **Ensuite les enjeux liés à l'impact des résultats de la recherche**

- Enjeux sur les pratiques thérapeutiques (les résultats vont-ils avoir un impact et quel est l'importance de cet impact en cas de résultats de l'essai erronés?)
- Enjeux économiques
- Besoins de résultats et difficulté de dupliquer si nécessaire

a) Délimitation du projet

➤ Définir les responsabilités de chaque partenaire du projet

Afin de mettre en pratique l'exigence de qualité, il est essentiel de bien comprendre les fonctions et responsabilités dévolues à chaque acteur du projet.

Une des difficultés récurrentes rencontrées lors de l'organisation d'une recherche clinique est la méconnaissance par les participants de leurs responsabilités mutuelles et l'absence de formation qui conduisent au mieux à l'absence de motivation et au pire à l'apparition de déviations dans la réalisation de l'essai.

En outre, interviennent dans la Recherche des partenaires certes indépendants de sa réalisation mais non de son devenir et de son exploitation.

Ce sont :

- les Associations de patients de plus en plus fréquemment impliquées et partenaires systématiques dans certaines pathologies comme le VIH-sida, les maladies rares, le cancer, etc. ;
- le comité d'éthique indépendant de l'investigateur et du promoteur, autonome, dont l'avis favorable conditionne l'initiation de la recherche et dont l'évaluation doit porter sur l'adéquation du projet avec les orientations de santé du pays considéré, sa validité scientifique et son acceptabilité éthique. Le *ratio* bénéfices/risques pour les patients étant validé par le Comité d'Ethique Indépendant initialement avant le début du projet, puis revu régulièrement au cours de la recherche et jusqu'à son terme.
- les autorités de santé qui vont autoriser la réalisation du projet [24].

➤ Définir le cadre de réalisation du projet

Cette étape n'est pas toujours simple à réaliser. Elle consiste à mettre en adéquation les objectifs scientifiques, le contexte et les caractéristiques de réalisation de la recherche avec les exigences réglementaires locales ou les référentiels choisis.

L'objectif vise à être en mesure de fournir aux partenaires indépendants du projet et plus largement à la communauté scientifique et à celle des patients, des preuves de la crédibilité des résultats obtenus.

Lorsque le cadre réglementaire régissant la réalisation des recherches Biomédicales chez l'Homme existe localement, il convient d'en cerner les exigences et de s'y conformer.

En son absence, comme cela est fréquent dans les pays en voie de développement, tel est le cas de la Côte d'Ivoire, quels référentiels choisir ?

Ce choix va conditionner, à la fois la planification (délais administratifs de mise en place), les moyens nécessaires (humains et techniques) et l'organisation du projet, mais aussi l'exploitation de ses résultats.

Il doit être adapté au contexte local de Santé Publique, aux objectifs scientifiques et à l'exploitation prévue des résultats du projet : il s'articulera autour de la protection des personnes, de la protection des données individuelles de santé utilisées à des fins de recherche et de la protection des éléments ou produits du corps humain utilisés à des fins de recherche.

Les référentiels internationaux apportant des éléments de réponse restent pour l'essentiel les Bonnes Pratiques Cliniques - ICH et la Déclaration d'Helsinki. Leurs principes guident la conduite de la recherche et doivent être mis en adéquation avec les moyens dévolus à la réalisation du projet [24].

b) Procédures standardisées et/ou spécifiques applicables

L'évolution au cours des dix dernières années des exigences réglementaires et surtout de l'évaluation éthique des projets de recherche chez l'homme nous conduit à la conclusion que faire ne suffit plus, il convient d'être capable d'apporter des preuves de ce qui a été réalisé.

Le premier élément écrit d'un projet est le protocole. Il s'agit donc d'un élément déterminant de la qualité de réalisation de la recherche clinique.

Pièce maîtresse des échanges et du travail au quotidien, il doit être rédigé et compris comme la référence scientifique de chaque partenaire mais aussi comme un engagement (contrat) signé que l'on ne peut pas modifier unilatéralement.

Il est évolutif mais toute modification apportée au texte initial doit être écrite sous forme d'un amendement et approuvée préalablement à sa mise en place par les deux partenaires signataires, promoteur et investigateur, et par le comité d'éthique indépendant ayant initialement examiné le projet.

Il doit rester conforme à la réalisation réelle de la recherche ce qui suppose que toute modification soit identifiée qualitativement et quantitativement et donne lieu si nécessaire à un amendement.

En pratique, un plan détaillé des éléments attendus dans un protocole de recherche clinique existe dans les BPC-ICH, et peut être pris comme référence rédactionnelle initiale et adapté au projet considéré.

Le second élément permettant d'assurer la traçabilité de la réalisation de la recherche est la rédaction de procédures de travail. Une procédure est un document écrit et validé qui définit à

l'avance qui fait quoi, quand, et comment ? Elles servent de référence à chaque acteur du projet pour remplir ses obligations. Leur conception, préalable au début de la recherche, selon un plan standard compréhensible par tous en facilitera la lecture et l'application.

Par exemple, la procédure de rédaction d'un protocole définira qui le rédige, selon quel plan de référence (par exemple celui proposé dans les BPC-ICH), qui le relie et le valide).

Plutôt qu'un appareillage fastidieux et artificiel de règles au final non applicables ou non appliquées, les procédures sont un moyen préventif d'éviter les erreurs, de capitaliser les connaissances et limiter la variabilité interindividuelle.

Elles constituent dans l'idéal un réel support de réalisation et de contrôle de la qualité du projet [24].

c) Plan de monitoring des sites d'investigateurs

Un monitoring dit « classique » consiste à vérifier 100% des données chez 100% des patients. Pour des raisons de moyen humain (*i.e.* un ARC (Attaché de Recherche Clinique) et un MEC (Moniteur d'Etude Clinique) pour contrôler les données sources de 2000 patients), il n'est pas concevable d'appliquer un tel plan de monitoring. Une étude est actuellement en cours au sein de l'ISPED (Etude OPTIMON) pour évaluer l'efficacité d'un monitoring « optimisé » sur des critères scientifiques et réglementaires. Les résultats de cette étude devraient être connus prochainement. Il a été choisi d'utiliser un plan de monitoring « optimisé » pour le monitoring de l'essai Temprano.

Ce plan de monitoring décrit ci-dessous s'adresse à l'ARC de l'essai Temprano pour la mise en œuvre du monitoring des données sources de l'essai :

➤ Nature des données vérifiées

❖ Données critiques :

- _ Consentement
- _ Critères d'inclusion/d'exclusion
- _ Déclaration des EI

- ***Le consentement***

Il faut vérifier que chaque patient inclus dans l'essai a signé un consentement. Il faut aussi vérifier la validité de ce consentement, à savoir un consentement daté du jour de l'inclusion et signé par le patient et l'investigateur.

- ***Les critères d'inclusion et d'exclusion***

Il faut vérifier que tous les critères d'inclusion sont présents et exacts en les comparant aux documents sources. Il faut également vérifier qu'aucun critère d'exclusion n'est présent dans le dossier du patient.

- ***Déclaration des EIG***

Il faut vérifier la véracité de tout événement indésirable grave (EIG) déclaré à l'ANRS et suivre la résolution de cet EIG (présence de déclarations complémentaires ? Les conduites à tenir face à cet EIG ont-elles été respectées ?).

- ❖ ***Données totales :***

_ Identité du patient

_ Dates des visites cliniques

_ EIG non déclarés

Critères de jugement principal

_ Données de laboratoire

_ Traitements associés

- ***L'identité du patient***

Il faut vérifier que les initiales du patient, sa date de naissance, son sexe, le numéro d'identification du patient (s'il est cité dans le classeur d'observation) correspondent bien aux informations fournies dans le document source.

- ***Les dates de visite clinique***

Il faut ensuite vérifier que le patient a bien été vu par l'investigateur aux dates stipulées dans le classeur d'observations, la visite devant être brièvement décrite dans une feuille d'observation du document source.

- ***Les événements indésirables***

Il faut vérifier que tout événement indésirable figurant dans les documents sources (*i.e.* comptes rendus d'observation clinique et résultats d'analyses biologiques) est bien reporté dans le classeur d'observation et a bien été déclaré à l'ANRS. Il faut donc vérifier toutes les données biologiques en recherchant des grades 4 ou des événements cliniques rentrant dans la définition d'un EIG et qui n'auraient pas été déclarés spontanément.

- ***Les critères de jugement principal***

Il faut vérifier que le critère de jugement principal (*i.e.* décès et survenue d'une tuberculose) figurent dans le classeur d'observation et concordent avec les données présentes dans le document source.

- ***Les données de laboratoires***

Il faut vérifier que tous les résultats de laboratoires sont présents dans le dossier patient et qu'ils sont retranscrits correctement dans le classeur d'observation ou qu'une photocopie **anonyme** y est jointe selon le code défini par le promoteur. Il faut aussi vérifier que ces documents sont signés par l'investigateur pour s'assurer qu'il les a bien vus.

- ***Les traitements associés***

Il faut vérifier que tout traitement figurant dans le dossier du patient figure bien dans le classeur d'observation et qu'il s'agit d'un traitement autorisé par le protocole.

➤ **Fréquence de monitoring de ces données**

Les données des 20 premiers patients (premier mois des inclusions) de chaque centre sont vérifiées à 100%. Une première visite intermédiaire obligatoire est faite par l'ARC pour les 5 premiers patients inclus dans chaque centre afin de réaliser le monitoring de la qualité et de proposer des actions correctives ou pédagogiques. Deux autres visites sont réalisées après inclusion des 10 et 20 premiers patients par centre.

Par la suite, 100% des données critiques de l'essai sont vérifiées chez 100% des patients et 100% des données totales sont vérifiées chez 10% des patients inclus choisis au hasard avant chaque visite.

De plus, 100% des données sont vérifiées chez 100% des patients ayant présenté un EIG déclaré au cours de l'essai.

Le déroulement de chaque visite intermédiaire comprend : un entretien avec l'investigateur principal du centre, l'examen des données, la vérification de la conformité des consentements, la conformité au protocole et aux amendements, la conformité aux documents source, les corrections sur place, la comptabilité du produit le cas échéant. Le dossier investigateur (documents de l'essai) est systématiquement vérifié. L'ARC signe la feuille des visites sur site à la fin de chaque visite en y indiquant la date et le motif de la visite. Un rapport de visite est systématiquement rédigé et saisi dans la base de données de monitoring.

En fonction des résultats du monitoring, le planning des visites peut être modifié pour l'ensemble des centres ou au cas par cas. La décision est prise sur la présence d'erreurs sur le consentement, les événements indésirables graves ou inattendus, les critères d'éligibilité et le

cas échéant (si le suivi est suffisant) le critère de jugement principal sur les 20 premiers patients [64] [65].

d) Actions de formations nécessitées par le projet

Pour une bonne gestion de l'essai clinique, il faut au préalable que les équipes ivoiriennes, chargées de la gestion, aient de bonnes compétences requises. Pour cela, il faut tout d'abord, former les équipes à l'écriture des SOPs (Standard Operating Procedure = procédures), qui permettent de décrire l'ensemble des règles juridiques et de qualités à suivre durant l'essai et des modes opératoires permettant cette fois-ci la description détaillée des actions ou des opérations nécessaires à réaliser, dans le but de respecter les BPC et le protocole. Ensuite, il faut les aider à mettre en place un moyen pour que les CRF (Case Report Form ou Cahier d'observation), qui est le dossier réunissant toutes les données requises par le protocole et nécessaires pour l'analyse et l'évaluation, soient remplis et bien suivis. Pour finir, il faut mettre en place, un service qui s'occupe de la gestion des événements indésirables qui surviennent durant l'étude. Sans oublier qu'il faut informer le promoteur, de tout accident et d'effets indésirables graves qui peuvent arriver.

Avant le commencement de chaque étude réalisée par le site PAC-CI, des formations sont dispensées pour le personnel qui sera impliqué directement ou indirectement dans le déroulement de l'essai.

e) Plan d'audits

Par définition un audit est un examen de la gestion et des conditions de fonctionnement d'une entreprise ou de l'un de ses services.

Différents moyens ont été développés pour contrôler la qualité des recherches sur la base essentiellement des recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques- ICH. Tous s'appuient sur la vérification régulière des données issues de la recherche et ont pour objectif de prouver la qualité du travail conduit et la production de données exactes, complètes et vérifiables à l'issue du projet.

Le choix des modalités de contrôle des données est fondé sur les moyens humains et techniques dévolus au projet ; il fait l'objet d'un accord préalable promoteur/investigateur formalisé dans le protocole. Son objectif est de s'assurer de l'obtention de données exactes, complètes et vérifiables. Son principe est de confronter les données recueillies sur le cahier d'observation avec le dossier médical « source » de chaque patient afin de détecter les anomalies de suffisance (donnée manquante), de cohérence (logique globale des données

recueillies pour un patient) et de pertinence (évolution des données attendues dans des bornes médicalement prédéfinies).

Dans les pays en développement, plus particulièrement en Côte d'Ivoire, il est particulièrement important de fixer des priorités pour contrôler la qualité des projets car les ressources nationales consacrées à la recherche, même avec l'appui de partenaires internationaux, restent limitées [24].

Dans ce contexte, l'ANRS a défini des indicateurs qualités (IQ) permettant de vérifier le suivi du plan qualité, donc s'assurer que toutes les procédures et modes opératoires sont mis en pratique au quotidien pour le bon déroulement de l'essai.

Le projet ANRS 12175 vise à recueillir des indicateurs de qualité (IQ) des essais cliniques promus par l'ANRS dans les pays en développement où se trouve un « site de recherche » de l'ANRS.

Le recueil des IQ sur le site ANRS d'Abidjan s'est déroulé entre juin et juillet 2011 pour l'essai Temprano, ANRS 12136. L'essai Temprano, ANRS 12136 était en cours d'inclusion et au total 34 IQ ont été retenus pour cette deuxième campagne, conformément au protocole et en accord avec le coordonnateur du projet. Onze (11) IQ ont été recueillis à partir de la base de données Temprano du 06/07/2011 pour l'ensemble des patients inclus à la date de point du 30/06/2011 (n=1660). Les définitions et modes de calcul de ces IQ ont été rediscutés au cours d'une réunion qui s'est déroulée les 19 et 20 mars 2012 à l'ANRS en présence des représentants nord et sud de six sites (Burkina Faso, Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Egypte et Sénégal) et des coordonnateurs du projet ANRS 12175. A l'issue de ces deux journées, il a été convenu (i) de mettre à jour le calcul des indicateurs en fonction des définitions retenues et des précisions apportées au mode de calcul, que chaque site produise un rapport sur le recueil de ces IQ et qu'une restitution des résultats de cette deuxième campagne de recueil soit organisée par les représentants du groupe QUALI-PED sur chacun des sites ANRS impliqués dans le projet ANRS 12175.

Pour l'essai Temprano, les résultats ont été présentés par centre de suivi, de façon à faire apparaître d'éventuelles différences et identifier des difficultés propres à chaque centre.

Lorsque cela a été possible, les résultats ont été comparés aux résultats de la première campagne, de façon à montrer l'évolution de la qualité sur cet essai

Tableau 4 : Liste des indicateurs qualité (IQ) recueillis au cours des 2 campagnes de recueil (2008 et 2011) (n = 34) pour l'essai Temprano, ANRS 12136.

2	IQ 2	Modifications substantielles du protocole avec avis conforme du Comité d’Ethique
3	IQ 3	% de participants avec consentement initial conforme
5	IQ 5	% des modifications substantielles du protocole qui ont fait l'objet d'une nouvelle notice d'information
6	IQ 6	% de participant inclus après un délai de réflexion supérieur à 1 jour
7	IQ 9	% de personnes pré-incluses n'ayant pas accepté l'inclusion
8	IQ 10	Anonymat respecté dans toutes les tables informatiques de l'étude
9	IQ 11	Anonymat respecté dans tous les éléments papier de l'étude
10	IQ 12	Présence de procédure(s) de sensibilisation au secret médical à destination des personnes extérieures à l'équipe de recherche
12	IQ 12	Présence de rapports de pharmacovigilance
13	IQ 14	Pourcentage d'EIG ayant fait l'objet d'une déclaration conforme
14	IQ 15	Pourcentage de grossesses déclarées au promoteur
15	IQ 16	Pourcentage de participants inclus/randomisés sans donnée manquante ou aberrante pour les critères d'inclusion
16	IQ 17	Pourcentage de participants sans donnée manquante ou aberrante pour la variable sexe
17	IQ 18	Pourcentage de participants sans donnée manquante ou aberrante pour la variable âge
19	IQ 20	Pourcentage de visites protocolaires effectuées parmi celles prévues chez les patients inclus/randomisés
20	IQ 21	Pourcentage d'examens biologiques protocolaires effectués sans valeur manquante ou aberrante parmi ceux prévus chez les patients inclus/randomisés
21	IQ 23	Pourcentage de patient inclus/randomisés ayant tous les critères d'éligibilité respectés
24	IQ 26	Présence de rapports de monitoring (oui/non)
26	IQ 28	Présence d'une procédure systématique de sauvegarde de la base de l'essai (oui/non)

2	IQ	Présence d'un antivirus à jour sur l'ordinateur hébergeant la base de données (oui/non)
7	29	
2	IQ	Les modifications de la base de données sont traçables (oui/non)
8	30	
2	2	Accès à la base protégé par un mot de passe
9	9	
3	IQ	Présence d'un outil sécurisé de transfert de données informatique (oui/non)
0	31	
3	IQ	La prise en charge est celle annoncée dans la notice (oui/non)
1	32	
3	IQ	Rangement conforme en cours d'essai de tous les éléments papiers (CRF, dossier patients, registre de correspondance, etc...)
5	35	
3	IQ	Présence de périodes de rupture de stock (oui/non)
9	42	
4	IQ	Conditions conformes du stockage des médicaments (oui/non)
0	43	
4	IQ	Traçabilité des médicaments protocolaires (oui/non)
1	49	
4	IQ	Présence des comptes rendus des visites de monitoring des pharmacies (oui/non)
2	51	
4	IQ	Expédition conforme des échantillons biologiques
3	52	
4	IQ	Pourcentage des échantillons biologiques reçus par le laboratoire pendant une période considérée sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés
4	53	
4	IQ	Présence des comptes rendus des visites de monitoring du laboratoire (oui/non)
5	54	
4	IQ	Conditions de stockage des échantillons adaptées aux analyses prévues (oui/non)
6	56	
4	IQ	Le laboratoire participe à un système de contrôle de qualité (oui/non)
7	58	

❖ *Evaluation de la construction du projet*

Les résultats des indicateurs IQ2 et IQ5 relatifs à la soumission des amendements au protocole au comité d'éthique et des modifications de l'information donnée au patient au travers de la note d'information :

La première inclusion dans l'essai Temprano a eu lieu le 18 mars 2008 et la version en cours du protocole était la version n°3.0 du 27/09/2007. Cette version a été soumise et acceptée par le Comité National d'Ethique des Sciences de la Vie et de la Santé (CNESVS) d'Abidjan.

Un premier amendement au protocole a été rédigé suite à la réunion du conseil scientifique du 24/06/2008 et du comité indépendant de surveillance de l'essai du 28/09/2008 qui ont décidé de (i) l'augmentation de la borne supérieure des CD4 d'inclusion (500/mm³ → 600/mm³) et (ii) l'arrêt du régime initial à base de zidovudine en raison de troubles digestifs importants. Cet amendement n°1 a été soumis au CNESVS le 26/05/2009. Le CNESVS n'a pas souhaité rendre un avis et a par ailleurs précisé qu'il ne souhaite plus être consulté pour des modifications mineures du protocole. Aucune modification n'a été apportée à la note d'information. Selon la définition de l'IQ2, les modifications apportées au protocole dans la version 4.0 ne sont pas considérées comme « substantielles » (confirmé par le CNESVS). En conséquences, l'amendement n°1 n'aurait pas dû faire l'objet d'une soumission au CNESVS et ne nécessitaient pas de modification de la note d'information au patient.

Un deuxième amendement a été rédigé le 15/11/2009 suite aux nouvelles recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) entrées en vigueur en décembre 2010 et préconisant une mise sous ARV des patients en dessous d'un seuil de CD4 fixé à 350/mm³. Ces nouvelles recommandations ont eu pour conséquences (i) une modification des critères d'inclusion dans l'essai (inclusion à plus de 350/mm³) et (ii) la mise sous ARV de tous les patients suivis dans l'essai ayant des CD4<350/mm³. Cet amendement a conduit à la rédaction de la version 5.0 du protocole. Cette nouvelle version du protocole prévoit également un suivi prolongé des patients jusqu'à 60 mois de suivi pour les patients qui le souhaitent (après signature d'un deuxième consentement). Une note d'information spécifique pour le suivi prolongé a été rédigée pour expliquer aux patients les objectifs de ce suivi prolongé. La version 5.0 du protocole et la note d'information spécifique au suivi prolongé ont été soumis au CNESVS qui a rendu un avis favorable le 19/03/2010.

En résumé, les obligations réglementaires en termes de déclaration au comité d'éthique et de modification de la note d'information pour toute modification substantielle ont été respectées.

❖ *Evaluation des conditions de la mise en œuvre du projet*

• **Respect de l'anonymat dans l'essai**

La loi sur la protection des données personnelles du 6 août 2004 modifiant la loi informatique et liberté de 1978 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) impose aux promoteurs et investigateurs d'essai clinique de garantir l'anonymat des personnes participant à la recherche ainsi que le respect, la confidentialité et l'accès aux données à caractère personnel.

Les IQ10, IQ11 et IQ12 ont pour objectif d'évaluer le respect de l'anonymat des personnes participant à la recherche et de la confidentialité des données personnelles. Trois aspects sont pris en compte au travers de ces IQ :

1. respect de l'anonymat dans les éléments papiers de l'essai (IQ11)
2. respect de l'anonymat dans les bases de données informatisées (IQ10)
3. La présence d'une procédure de sensibilisation au secret médical à destination des personnes extérieures à l'équipe de recherche (IQ12)

Dans l'essai Temprano, les données sont recueillies à l'aide de fiches sur lesquelles le patient est identifié à l'aide d'un numéro de patient unique ; les nom et prénoms du patient n'apparaissent jamais sur les fiches. Les examens biologiques protocolaires réalisés au laboratoire central de l'essai (CEDRES) sont également identifiés à l'aide de ce numéro de patient unique. Les résultats d'examens biologiques ou cliniques réalisés en dehors du laboratoire CEDRES sont rendus « non-identifiants » par le technicien d'étude clinique du centre de suivi avant d'être archivés dans le classeur d'observation du patient. L'attaché de recherche clinique vérifie le respect de cette procédure lors du monitoring des classeurs d'observation des patients. Seuls les formulaires de consentement sont identifiants (nom et prénom du patient et numéro d'identification dans l'essai) et conservés en lieu sûr par le centre de coordination national après vérification de la conformité.

L'anonymat est donc respecté dans les éléments papiers de l'essai (IQ11).

Une fois remplies, les fiches du classeur d'observation du patient sont saisies dans la base de données de l'essai au centre de coordination national. Dans la base de données, le patient est identifié à l'aide de son numéro de patient unique ; les nom et prénoms du patient n'apparaissent jamais dans la base de données de l'essai.

L'anonymat est donc respecté dans la base de données informatique de l'essai (IQ10).

Enfin, le médecin investigateur principal de chaque centre de suivi signe un accord de confidentialité en début d'essai, lors de la visite de mise en place, au travers de laquelle il s'engage à « ***ce que seules les personnes de son équipe habilitées au secret médical aient accès aux dossiers individuels des patients, et à veiller à ce que les procédures d'anonymisation des documents de l'essai soient respectées par l'ensemble de l'équipe de son centre*** ».

Une fiche d'accord de confidentialité à destination des stagiaires amenés à travailler sur les données de l'essai et/ou avoir accès aux dossiers des patients, est également prévue pour les sensibiliser au respect de la confidentialité.

- **Gestion du système d'information de l'essai**

Cinq indicateurs visent à évaluer ensemble la qualité de la gestion du système d'information de l'essai : IQ28, IQ29, IQ30, #29 et IQ31.

La base de données de l'essai Temprano est hébergée sur l'ordinateur du gestionnaire de base de données (GBD) de l'essai Temprano au centre de coordination national à PAC-CI où sont saisies les fiches du classeur d'observation. Seules les bases de données pharmacies sont localisées dans les centres de suivi pour permettre la saisie des ordonnances. Les ordinateurs du GBD et des pharmacies sur lesquels sont hébergées les données de l'essai Temprano sont protégés par un anti-virus dont la mise à jour et la maintenance est sous la responsabilité de l'informaticien du site ANRS d'Abidjan (IQ29). L'accès aux bases de données (base de données du classeur d'observation et base de données pharmacies) est restreint par mot de passe (#29).

Les données de l'essai sont sauvegardées au moins une fois par semaine conformément à la procédure décrite (IQ28). Par ailleurs, une sauvegarde automatique journalière sur clé USB des données pharmacies a été mise en place.

Les bases de données (classeurs d'observation et ordonnances pharmacie) sont transférées une fois par mois au centre de gestion et de méthodologie à Bordeaux.

L'envoi des données se fait de façon sécurisée soit par l'intermédiaire d'un site FTP sécurisé, soit par mail après cryptage des données à l'aide du logiciel AXcrypt (qui est un logiciel spécialement conçu pour le cryptage et le décryptage des données) (IQ31).

En revanche, il n'y a pas à l'heure actuelle de système permettant une réelle traçabilité des données modifiées dans la base de données (IQ30). En effet, la réglementation recommande la mise en place d'un système informatisé permettant le suivi de chaque modification apportée à la base de données : nom de la personne effectuant la modification, date de la modification,

nature de la modification avec conservation de la donnée modifiée. Néanmoins, toutes les versions des bases de données reçues au centre de méthodologie et de gestion sont archivées sur le réseau de l'ISPED dans un répertoire à accès restreint, sécurisé et sauvegardé de façon hebdomadaire. La plus ancienne version de la base de données sauvegardée date du 25/04/2008. La traçabilité de la base de données est donc respectée selon la définition de l'indicateur IQ30. Les cinq indicateurs évaluant la gestion du système d'information de l'essai Temprano sont donc conformes.

- **Aspects qualité du laboratoire**

L'indicateur IQ58 évalue la participation du ou des laboratoire(s) d'un essai à des programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ). L'ensemble des analyses biologiques prévues au protocole de l'essai Temprano sont réalisées au laboratoire central de l'essai (CEDRES). Le CEDRES participe à plusieurs programmes d'EEQ couvrant l'ensemble des analyses protocolaires réalisées dans le cadre de l'essai Temprano :

- Sérologie VIH : programme national et programme AFREQAS (African Regional External Quality Assessment Scheme = Région africaine d'évaluation externe de la qualité)
- CD4 : programme UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Scheme) et programme CASI Canada
- CV : programme du Center for Disease Control and Prevention (CDC)
- Biochimie (Glycémie, créatinémie et transaminases) : programme national – PEPFAR (President's Emergency Plan For AIDS Relief = Le Plan d'Urgence du Président pour la Lutte contre le SIDA)
- Hématologie (NFS et plaquette) : programme national – PEPFAR
- Mycobactériologie (examen direct et culture) : programme AFREQAS

L'essai Temprano est donc en conformité sur les aspects de laboratoire. Cependant, la simple participation du laboratoire CEDRES ne garantit pas la qualité des résultats rendus mais permet de l'évaluer. Le CMG effectue régulièrement des visites de monitoring pour contrôler les résultats des EEQ sur les CD4, la CV et les analyses de mycobactériologie.

❖ *Evaluation de la conduite du projet*

• **Inclusion des patients dans l'essai Temprano**

Respect des critères d'éligibilité :

Le respect des critères d'éligibilité dans l'essai Temprano est évalué au travers de l'indicateur IQ23. Les patients sont éligibles sur la base de la sérologie et des CD4 de pré-inclusion réalisés en dehors du laboratoire central de l'essai Temprano (CEDRES). Ce n'est qu'après l'obtention de l'accord de participation que les patients sont inclus et randomisés. La sérologie VIH et la mesure des CD4 sont alors de nouveau contrôlés à l'inclusion au CEDRES. Au final, 100% des patients inclus/randomisés avaient tous les critères d'éligibilité respectés.

Délais de réflexion avant inclusion :

Dans l'essai Temprano, les patients sont reçus en visite de pré-inclusion au cours de laquelle le médecin et l'assistante sociale expliquent la nature de l'essai et les modalités de prise en charge des patients dans cet essai à l'aide de la note d'information. L'assistante sociale évalue le niveau de compréhension des patients à l'aide d'une fiche spécifique, de façon à orienter la discussion au cours de la visite d'inclusion et ré-insister sur des notions qui n'auraient pas été bien assimilées par le patient. Les patients sont alors invités à revenir une semaine plus tard pour l'inclusion dans l'essai. En cas de refus de la part du patient ou de non-respect des critères d'éligibilité, une fiche de non-inclusion est renseignée.

L'ensemble des patients pré-inclus au 30/06/2011 (n=2355) a donc disposé d'un délai de réflexion supérieur à un jour. Cet IQ6 n'a pas évolué entre les deux campagnes car lié au design de l'essai et à la planification des visites protocolaires dans Temprano qui n'a pas évolué depuis le début.

Sur les 2355 patients pré-inclus au 30/06/2011, 695 (30%) n'ont pas été inclus dans l'essai Temprano. Sur les 695 patients non-inclus, plus de la moitié, soit 394 patients (56%), n'ont pas été inclus pour un motif autre que le non-respect des critères d'éligibilité. Le pourcentage de patients pré-inclus non-inclus est assez variable d'un centre à un autre, mais on note malgré tout que dans tous les centres, la plupart des patients non-inclus après avoir réalisé une visite de pré-inclusion concernent des patients qui ne sont jamais revenus au centre (évalué par une date de visite d'inclusion programmée dépassée de plus d'un mois) (40% des patients non-inclus). Parmi les patients revenus au centre, 81 (soit 12% des patients non-inclus) ont

clairement signifié leur refus de participer à l'essai et 35 (soit 5% des patients non-inclus) ont demandé à bénéficier d'un délai de réflexion supplémentaire.

Le nombre de patients pré-inclus non-inclus pour une raison autre que le non respect des critères d'éligibilité (16,7%) à presque été multiplié par trois entre les deux campagnes, ceci s'expliquant, au moins en partie, par l'augmentation du nombre de patients pré-inclus sur lequel a été calculé l'indicateur (361 en 2008 et 1660 en 2011).

Ensemble, ces deux indicateurs IQ6 et IQ9 ont pour objectif d'évaluer dans une certaine mesure et de façon indirecte le « degré de liberté de choix » accordé aux patients pour leur participation à l'essai Temprano. Il est malgré tout assez difficile d'interpréter ces IQ6 et IQ9, dans la mesure où aucun seuil ne peut être fixé qui ne puisse garantir la liberté de choix. Le choix d'imposer au moins une journée de réflexion semble donc un bon moyen pour laisser le choix de participer ou non à l'essai. En pratique cela n'est pas toujours possible, souvent à cause du coût que peut occasionner une nouvelle visite pour le patient, particulièrement dans des essais en milieu rural ou sur une grande aire de recrutement. L'inclusion le même jour que l'information devrait donc être décidée par l'équipe médicale, au cas par cas, et sur la base de l'évaluation de la compréhension du patient.

Recueil du consentement des patients :

Les consentements des 1660 patients inclus dans l'essai Temprano au 30/06/2011 ont été contrôlés par l'attaché de recherche clinique (ARC) Temprano (IQ3). Plus de 99% (1648/1660) des consentements contrôlés sont conformes selon la définition retenue.

Il existe très peu de différence entre les centres, les pourcentages de consentements conformes variant de 97% à 99%. Dans le détail, les non-conformités relevées sont :

- pas d'authentification du patient (4)
- pas d'identifiant médecin (2)
- pas le nom/prénom du patient (2)
- pas de date (2)
- pas dans le classeur (2)

Cet IQ3 est stable depuis le premier recueil en 2009 (99%), traduisant le respect de la procédure de recueil des consentements sur les sites et l'efficacité du monitoring régulier et systématique des consentements par l'ARC mis en place au début de l'essai. Les consentements retrouvés non-conformes sont mis en conformité selon la procédure en vigueur dans l'essai Temprano.

- **Monitoring de l'essai**

Trois indicateurs évaluent le monitoring de l'essai au travers de la traçabilité de l'activité de monitoring et la présence de rapport de monitoring (IQ26, IQ51 et IQ54).

Le monitoring de l'essai Temprano est réalisé par le chef de projet, les moniteurs d'études cliniques et l'attaché de recherche clinique du centre de coordination national. Des staffs sont organisés dans les centres de suivi deux fois par mois. Avant les staffs, le GBD et les moniteurs réalisent des requêtes sur la base de données de l'essai pour identifier des incohérences, des discordances et des données manquantes à discuter au cours du staff. Au début de l'essai et à l'ouverture d'un nouveau centre de suivi, les moniteurs et les médecins du centre revoient l'ensemble des dossiers des patients venus en visites dans les 15 jours précédant le staff.

Quand le nombre de patients suivis devient trop important ou dès que l'application des procédures de l'essai est jugée satisfaisante par l'équipe de monitoring, seuls les dossiers des patients « à problème » sont revus au cours des staffs bimensuels. Il n'y a pas de comptes rendus de ces staffs en tant que tel mais les résultats de ces staffs et les conduites à tenir pour chaque patient sont directement mentionnés dans les dossiers du patient, à la suite du compte-rendu d'observation clinique du patient, daté et signé par le staff.

En plus de ces staffs bimensuels, des visites de monitoring sont réalisées par l'attaché de recherche clinique qui se rend une fois par semaine dans les centres de suivi. L'objectif de ces visites de monitoring est la vérification des consentements et des données sources (particulièrement des critères d'éligibilité à l'essai). Depuis le début de l'année 2012, l'attaché de recherche clinique est également chargé de réaliser régulièrement des visites de monitoring des pharmacies avec pour objectif la vérification des conditions de stockage des médicaments et d'archivage des fiches de stocks permettant la traçabilité des médicaments. Le résultat du monitoring fait l'objet d'un compte-rendu qui est archivé dans le classeur central de l'essai (IQ51). Le MEC du CMG réalise également des visites de monitoring des différentes pharmacies pour vérifier la traçabilité des médicaments. Ces visites de monitoring font l'objet de compte-rendu de visites discutés et validés par le gestionnaire de la pharmacie centrale à PAC-CI et les gestionnaires des pharmacies périphériques.

Enfin, des visites de monitoring du laboratoire sont réalisées par le MEC du CMG. L'objectif de ces visites est l'évaluation de la qualité des analyses rendues (résultats des évaluations externes et des contrôles internes de la qualité et traçabilité des réactifs utilisés) et de la gestion de la bibliothèque (conditions de conservation et traçabilité des échantillons).

Des comptes rendus sont rédigés à l'issue de chaque visite de monitoring et archivés dans le classeur central de l'essai (IQ54).

- **Gestion des médicaments de l'essai**

Trois indicateurs (IQ42, IQ43 et IQ49) évaluent la gestion des médicaments de l'essai en cours d'essai.

Les médicaments de l'essai Temprano sont gérés par la pharmacie centrale localisée au centre de coordination national à PAC-CI qui se charge d'approvisionner les pharmacies périphériques dans les centres de suivi.

Aucune rupture de stocks n'a été constatée depuis le début de l'essai (IQ42).

Les conditions de stockages des médicaments (IQ43) sont respectées au niveau de la pharmacie centrale, contrôlées à l'aide d'une fiche de relevé de la température journalière et le maintien de la température est garanti en permanence grâce à un groupe électrogène de secours en cas de panne d'électricité. En revanche, les pharmacies périphériques ne disposent pas, pour la plupart, de groupes électrogènes de secours et des températures supérieures aux conditions optimales de conservation ont déjà été observées en visite de monitoring. Les relevés de la température des pièces de stockage des médicaments ne sont pas toujours renseignés faute de solutions correctives en cas de non-conformités constatées.

Le système d'information relatif au circuit des médicaments en place dans Temprano permet de garantir la traçabilité des médicaments de l'essai (IQ49). Des inventaires de stocks sont réalisés régulièrement : bilans mensuels de l'état des stocks et inventaires physiques annuels. Les ordonnances sont saisies de façon journalière dans la base de données pharmacie de l'essai (Logipharm). Des fiches de stocks permettent de suivre la dispensation des médicaments aux patients (numéro du patient, quantité, numéro de lot et date de péremption).

- **Déclaration des événements**

Evènement Indésirables Graves (EIG) :

Le nombre d'EIG identifiés dans les centres et le pourcentage d'EIG ayant fait l'objet d'une déclaration conforme est assez variable d'un centre à l'autre, variant de 19% à 38% en terme de déclarations conformes. Globalement, moins de 30% des déclarations d'EIG sont jugées conformes selon la définition de l'indicateur (i.e. complète et déclarée dans les délais).

Néanmoins, lors de cette deuxième campagne plus de 87% des EIG identifiés (91/104) ont fait l'objet d'une déclaration au promoteur. Les EIG non déclarés (n=13) ont été régularisés depuis.

Dans le détail, le principal critère de non-conformité est le non-respect des délais de déclaration, **(dont le délai est de 1 semaine maximum)**, avec 59 déclarations sur les 91 déclarées hors délai (57%). Cela peut s'expliquer par les modalités de déclaration des EIG dans les centres. En effet, il était initialement prévu que les médecins des centres déclarent les EIG. Mais l'équipe de monitoring s'est rapidement aperçue que ce circuit de l'information relative aux EIG ne fonctionnait pas (qualité du remplissage et délais de déclaration non respectés) et a décidé de centraliser les déclarations des EIG au niveau du centre de coordination national à PAC-CI, sous la responsabilité d'un moniteur d'étude clinique (MEC). En pratique, la plupart des EIG cliniques sont identifiés par l'équipe de monitoring au cours des réunions de staff dans les centres de suivi. Les EIG biologiques sont identifiés au moment de la saisie dans la base de données, dans les 48h qui suivent le retour des résultats de laboratoire. Au début de l'essai, les réunions de staff dans les centres de suivi étaient programmées de façon hebdomadaire, garantissant en théorie un délai de déclaration maximal d'une semaine, sauf pour les décès qui sont généralement signalés dès la connaissance par les médecins des centres. Mais d'autres centres ont été ouverts en cours d'essai, et les réunions de staff n'ont lieu qu'une fois tous les 15 jours, ne permettant plus de garantir le délai de déclaration fixé par la procédure EIG Temprano.

Le pourcentage d'EIG ayant fait l'objet d'une déclaration conforme a ainsi été diminué par deux entre 2008 et 2011, passant de 54% à 27%, s'expliquant d'une part par la procédure de déclaration actuel qui ne permet pas de garantir les délais et d'autre par le nombre d'EIG sur lesquels a été calculé cet indicateur, respectivement 13 et 104 EIG en 2008 et 2011.

A noter également que le nombre d'EIG à déclarer a été obtenu sur la base des données recueillies et saisies dans la base de données du 06/07/2011 et non pas d'une revue exhaustive des dossiers sources des patients. Néanmoins, sachant que (1) les classeurs d'observation se substituent aux dossiers patients dans la plupart des centres de l'essai Temprano et (2) que les dossiers (dossiers sources et/ou classeurs d'observation) de tous les patients venus au centre de suivi sont systématiquement revus en réunion de staff par l'équipe de monitoring, le contenu de la base reflète assez bien le contenu des dossiers patients et par conséquent les EIG. Enfin, aucun rapport de pharmacovigilance n'a été reçu au CMG de Bordeaux concernant les EIG déclarés dans le cadre de l'essai Temprano (#12). La production de ce rapport de pharmacovigilance est de la responsabilité du service de pharmacovigilance du service PED (Pays En voie de Développement) de l'ANRS.

Grossesses :

Cent vingt-huit (128) grossesses ont été déclarées au promoteur sur les 157 grossesses identifiées dans la base de données du 06/07/2011 (81%). Le pourcentage de grossesses déclarées est assez homogène d'un centre à l'autre. Seul un centre n'a pas enregistré de grossesse sur la période considérée.

Le résultat de cet indicateur semble avoir progressé entre 2008 et 2011, avec respectivement 71% et 81% de grossesses déclarées au promoteur en 2008 et 2011. Néanmoins, le nombre de grossesses prises en compte dans le calcul de cet IQ15, respectivement 30 et 157 grossesses en 2008 et 2011, peut laisser à penser que cet IQ15 est relativement stable depuis le premier recueil.

• Qualité des données recueillies dans la base de données

La qualité des données recueillies et la complétude de la base de données (données disponibles dans la base au moment du recueil) est évaluée au travers de trois indicateurs IQ16 (critères d'inclusion), IQ17 (sexe) et IQ18 (âge).

Près de 100% des patients inclus dans l'essai Temprano disposaient de l'ensemble des critères d'inclusions (IQ16) saisis dans la base de données du 06/07/2011.

Seules huit données correspondant à sept patients inclus (0,4%) étaient manquantes au moment du recueil : deux stades OMS à l'inclusion, une mesure de CD4 à l'inclusion (néanmoins les CD4 de pré-inclusion permettant l'inclusion de ce patient étaient présents) et cinq lieux de résidences. Six (6) données sur les 8 manquantes ont été récupérées après monitoring des dossiers sources (vérifié sur la BDD du 26/03/2012). La mesure de CD4 à l'inclusion d'un patient inclus est définitivement manquante mais les CD4 de pré-inclusion sont disponibles.

Il y a un très bon niveau de complétude de la base de données (>99%) pour les variables sexe et âge (respectivement IQ17 et IQ18). Par ailleurs, six des neuf données manquantes, correspondant à cinq patients inclus (0,3%), ont été récupérées (vérifié sur la BDD du 26/03/2012).

Ces trois indicateurs sont stables d'un centre à l'autre et depuis le premier recueil.

Ces IQ évaluent donc d'une part les données sources manquantes (non récupérables après monitoring des dossiers) et les données non saisies. Ils évaluent donc d'une part l'activité des centres et d'autre part l'activité de saisie du centre de coordination nationale.

- **Qualité du suivi des patients**

Les IQ20 et IQ21 visent à évaluer la qualité du suivi des patients dans l'essai Temprano respectivement au travers du respect des visites et des examens protocolaires.

Environ 86% des visites protocolaires attendues chez les patients inclus/randomisés ont effectivement été réalisées (13499/15626). Ce pourcentage est très différent d'un centre à l'autre, variant de 61% à 93%. Néanmoins, dans le détail, on peut noter que seul deux centres sont en dessous de 80% de visites protocolaires réalisées, correspondant à des centres ayant relativement peu de patients en suivi.

Environ 89% des examens biologiques protocolaires attendus (CD4 et CV (charge virale)) ont bien été effectués (13210/14778). Ce pourcentage est également assez différent d'un centre à l'autre, variant de 83% à 97%. Contrairement aux visites protocolaires, les centres ayant le moins de suivi actifs sont ceux ayant le meilleur taux de complétude des examens protocolaires ce qui signifierait que bien que les visites ne soient pas systématiquement réalisées à la date prévue et conformément aux plannings de visite, les bilans protocolaires sont rattrapés.

On constate néanmoins une baisse de ces deux IQ entre 2008 et 2011. En effet, lors de la première campagne de recueil, le pourcentage de visites protocolaires effectuées était proche de 96% et le pourcentage de bilans biologique protocolaire proche de 99%. Cette baisse relative de qualité peut probablement encore s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients suivis (361 en 2008 contre 1660 en 2011) et de la durée de suivi, qui s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de perdus de vue (0% en 2008 contre près de 5% en 2011). Néanmoins, compte-tenu des effectifs et de la durée de suivi, et grâce à la mise en place d'une procédure de relance des patients en retard et de recherche des patients perdus de vue, la qualité du suivi est maintenu dans l'essai Temprano.

Enfin, l'IQ32 vise à évaluer si la prise en charge des patients dans l'essai correspond bien aux conditions mentionnées dans la note d'information au patient.

La prise en charge mentionnée dans la note d'information est :

- Inclusion par tirage au sort dans l'un des 4 groupes de traitement
- Suivi mensuel les trois premiers mois puis trimestriel jusqu'à M30
- Prises de sang trimestrielles
- Remboursement des médicaments antirétroviraux et des infections opportunistes
- Remboursement des frais d'hospitalisation
- Remboursement des examens radiologiques
- Remboursement des frais de transport sur une base forfaitaire

Toutes ces conditions sont effectivement appliquées depuis le début de l'essai Temprano.

- **Gestion des prélèvements biologiques de l'essai**

La gestion des prélèvements biologiques de l'essai est évaluée au travers de trois indicateurs qualités, IQ52, IQ53 et IQ56.

Le premier indicateur IQ52 évalue la conformité de l'expédition des échantillons biologiques au travers de trois documents : (i) étiquette d'identification des échantillons biologiques, (ii) document d'expédition et (iii) procédure de transport/envoi d'échantillons biologiques. Cet indicateur évalue uniquement les échantillons biologiques conservés en biothèque au laboratoire CEDRES conformément au protocole et expédiés en France pour réalisation d'analyse non-disponibles au CEDRES.

En février 2011, 51 échantillons de plasma Temprano, initialement conservés en biothèque au CEDRES (Abidjan, Côte d'Ivoire), ont été envoyés par le transporteur Chronopost au laboratoire de Physiopathologie moléculaire et nouveaux traitements des hépatites virales, de l'INSERM U871, Lyon, France. Cet envoi a été réalisé dans le cadre de la sous-étude VarBva pour la réalisation de la sérologie du virus de l'Hépatite B (VHB), le génotypage et la quantification de l'ADN VHB (n=51).

Les échantillons étaient identifiés de manière conforme et précisaient notamment l'identifiant du protocole (i) l'identifiant sujet (numéro patient), (ii) l'identifiant du centre (compris dans le numéro patient), (iii) l'identification du timing de visite et (iv) la date du prélèvement.

Une attestation de non dangerosité pour le voyage aérien précisant (i) les coordonnées de l'expéditeur, (ii) du destinataire et (iii) le nombre et la nature des prélèvements envoyés accompagnait les échantillons conformément aux exigences du transporteur et de la réglementation internationale en termes de transport de matière dangereuse de catégorie B. Néanmoins, ni la température de stockage, ni les analyses demandées n'étaient précisées sur ce document et l'IQ52 a donc été considéré non-conforme.

En revanche, il n'y a pas de procédure Temprano spécifique rédigée pour l'envoi des échantillons biologiques. Les échantillons sont préparés par le moniteur d'étude biologique du CEDRES et envoyés conformément à la procédure du CEDRES (rédigée dans le cadre de l'essai Teema ANRS 12109), aux exigences du transporteur et de la réglementation internationale en termes de transport de matière dangereuse de catégorie B.

En conclusion, la totalité des exigences définies par l'IQ52 en termes d'expédition d'échantillons biologiques n'a pas été respectée pour la sous-étude VarBva dans Temprano.

Le second indicateur (IQ53) évalue la qualité des prélèvements réalisés au travers du pourcentage des échantillons biologiques reçus par le laboratoire CEDRES pendant les trois

mois précédent le recueil (du 1 avril 2011 au 30 juin 2011) et sur lesquels les examens demandés peuvent être réalisés.

Sur la période de recueil, 597 demandes d'analyses, correspondant aux analyses protocolaires jusqu'à M30, ont été reçues au CEDRES. Sur ces 597 demandes d'analyses, 593 (99,3%) ont pu être réalisées.

Enfin, le troisième indicateur évaluant la gestion des prélèvements biologiques dans l'essai Temprano (IQ56) vise à vérifier que les conditions de stockage des échantillons biologiques sont adaptées aux analyses prévues au protocole. La température de transport des échantillons biologiques depuis les centres de suivi vers le laboratoire CEDRES n'est pas tracée. En revanche le délai de transport est contrôlé à l'aide des registres de prélèvement des infirmiers, de transport des coursiers et de réception du laboratoire. Les délais de transport sont régulièrement vérifiés par l'ARC et sont toujours conformes aux exigences des bonnes exécutions des analyses (< 6h). Une fois arrivés au CEDRES, les échantillons biologiques sont pris en charge dans les conditions permettant la réalisation des analyses dans de bonnes conditions. Le laboratoire est climatisé et dispose de tous les équipements (réfrigérateurs, congélateurs et surgélateurs) nécessaires à la préparation et au stockage des différents types d'échantillons biologiques prévus au protocole (sérum, plasma et cellules). La température des différents équipements est tracée de façon quotidienne et des actions correctives sont mises en place en cas de panne (procédure propre au CEDRES). Les échantillons de sérum, de plasma et de cellules sont préparés conformément aux procédures en vigueur (procédures propre au CeDReS) et conservés respectivement à -20°C et -80°C conformément aux bonnes pratiques et aux analyses prévues au protocole.

• Archivage des documents de l'essai

L'indicateur #35 évalue la qualité de l'archivage des documents de l'essai en cours d'essai.

Les documents de l'essai sont conservés et archivés en différents endroits, dans les centres de suivi, au niveau du laboratoire, au niveau du centre de coordination local à PAC-CI, au niveau du centre de méthodologie et de gestion (CMG) à Bordeaux et au niveau du Promoteur ANRS à Paris.

Un classeur central de l'essai électronique (ou e-Trial Master Files) a été mis en place selon la procédure en vigueur, regroupant l'ensemble des documents essentiels d'un essai conformément à la réglementation en vigueur. Ce TMF est maintenu à jour au niveau du CMG de Bordeaux. Les originaux des documents identifiés comme faisant partie du TMF sont conservés à l'endroit où ils ont été réceptionnés mais une copie électronique est systématiquement réalisée pour être archivée sous format électronique dans le TMF.

Tous les documents de l'essai sont maintenus dans des bureaux dont l'accès est restreint au seul personnel de l'essai.

D'après la définition en cours au moment du second recueil de cet indicateur, pour que l'archivage soit considéré conforme, les documents de l'essai (cahiers d'observation, registres, etc...) devaient être gardés sous clé dans une pièce à l'abri des risques d'incendie ou d'inondation. L'archivage des documents de l'essai a donc été considéré non conforme lors de ce recueil car il n'y a pas de dispositions particulières contre les risques d'incendie et les inondations quelque soit le lieu de conservation. Par ailleurs, les événements de 2011 en Côte d'Ivoire ont conduit à la perte de certains documents non identifiant de l'essai, suite à des pillages.

A l'exception de situations exceptionnelles (guerre civile, incendie ou inondation, etc...), on peut considérer que les dispositions sont prises pour garantir la sécurité des documents de l'essai en restreignant l'accès à ces documents aux seules personnes habilitées dans l'essai.

❖ *Conclusions de l'Audit*

Le recueil d'indicateurs qualité réalisé au cours de cette deuxième campagne sur le site ANRS d'Abidjan indique un niveau de qualité élevé pour l'essai Temprano ANRS 12136.

Cette campagne permet également de voir que la qualité reste assez constante, à niveau élevé, sur l'essai Temprano pour lequel 32 indicateurs parmi les 34 avaient déjà été recueillis en juillet 2008.

Sur ces 32 indicateurs, seuls deux avaient été jugés insuffisants en 2008 : (i) pas de rapport de pharmacovigilance (#12) et (ii) déclaration des EIG et grossesses non-conformes dans 46% des cas (IQ14). En 2011, Il n'y a toujours pas de rapport de pharmacovigilance (responsabilité de l'ANRS) et malgré l'adaptation de la procédure de déclaration des EIG et grossesses et les efforts fournis, le résultat de l'indicateur IQ14 reste insuffisant et a même nettement diminué (83% de déclarations EIG non-conformes). Le principal critère de non-conformité concerne les délais de déclaration. Ce délai est difficile à respecter dans la mesure où la procédure de déclaration a été centralisée au niveau du centre de coordination nationale qui gère neuf centres à raison d'un staff tous les 15 jours. Des nouvelles adaptations de la procédure sont nécessaires pour améliorer le niveau de qualité sur cet indicateur, en impliquant par exemple dans le monitoring des EIG et grossesses, l'attaché de recherche clinique (à former à ce monitoring) qui se rend une fois par semaine dans chacun des centres.

Par ailleurs, on note en 2011 la dégradation de 3 indicateurs initialement conformes en 2008, concernant (i) l'archivage des documents de l'essai (#35), (ii) les conditions de stockage des médicaments (IQ43) et (iii) l'expédition des échantillons biologiques (IQ52).

En 2008, l'archivage des documents de l'essai avait été considéré conforme. Or, les conditions d'archivage n'ont pas changé depuis. Selon la définition de conformité en vigueur en 2008 et 2011, les conditions d'archivage auraient dû être considérées non-conformes en 2008 et 2011 car il n'existe pas de système de protection de la documentation face aux risques d'incendies et d'inondations. En 2008, les conditions de stockage des médicaments avaient été évaluées au niveau de la pharmacie centrale à PAC-CI uniquement. Les conditions de stockage y sont conformes. Néanmoins, au niveau des pharmacies périphériques, la température de stockage ne peut être garantie faute de groupe électrogène ou de système de climatisation des locaux. Les conditions de stockage ont donc été considérées non-conformes en 2011. Les budgets nécessaires à la mise en conformité ne sont pas disponibles à l'heure actuelle. La mise à disposition des pharmacies périphériques de stocks limités à un ou deux mois permet de limiter l'impact des conditions de stockages sur la qualité des médicaments délivrés.

Enfin, en 2008, les conditions d'expédition des échantillons biologiques avaient été considérées conformes (sur la base des pratiques courantes au laboratoire CEDRES) mais aucun échantillon Temprano n'avait été expédié au moment de la première campagne. Lors de cette deuxième campagne les conditions d'envoi des échantillons biologiques de l'essai Temprano ont été considérées non-conforme car le document d'expédition (ici l'attestation de non dangerosité des échantillons pour voyage aérien) qui accompagnait les prélèvements ne mentionnait pas l'intégralité des informations précisées dans la définition de cet indicateur (analyses prévues et température de conservation). La procédure d'expédition du CEDRES devra être complétée pour tenir compte des exigences concernant le document d'expédition (mention des analyses demandées et de la température de conservation à ajouter au document). La dégradation apparente de ces trois indicateurs #35, IQ43 et IQ52 reflète donc principalement une différence d'interprétation des définitions par le coordonnateur du projet d'une part et les représentants nord et sud du site d'Abidjan d'autre part.

f) Instaurer des comités de surveillance de l'essai

Un moyen supplémentaire de contrôler la qualité du déroulement d'un projet est la mise en place de deux comités dont les missions sont complémentaires : l'un dit de « pilotage », le conseil scientifique, dont l'avis est décisionnaire et l'autre, dit « comité indépendant de surveillance de l'essai », dont l'avis est consultatif.

L'objectif est d'examiner globalement pour l'ensemble des patients et à intervalles réguliers, le maintien d'un *ratio* bénéfices/risques éthiquement acceptable.

Le comité de pilotage ou conseil scientifique, est composé de membres représentants des partenaires de l'essai, promoteur et investigateur, et de représentants de l'équipe opérationnelle de réalisation de l'essai.

Il examine les questions scientifiques, méthodologiques, médicales et éthiques à partir de l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance groupées en cours d'essai disponibles à un temps t (sans levée de l'insu si l'essai est en insu, et sans distinction de groupe si l'essai est randomisé). Il se réunit avant le démarrage de l'essai puis chaque fois que nécessaire (au minimum deux fois par an) sur convocation de son président. Il prend les décisions concernant le déroulement de l'essai telles que la nécessité d'un amendement au protocole, les mesures visant à faciliter le recrutement dans l'essai ou à limiter les pertes de vues, la décision d'arrêt anticipé ou de prolongation de l'essai (après avis du comité indépendant de surveillance de l'essai) ; enfin, il discute à l'issue de l'essai les résultats et leur exploitation.

Dans tous les cas, il est intéressant d'ajouter à ce comité de pilotage un comité indépendant de surveillance de l'essai qui examine périodiquement l'ensemble des données disponibles.

Son rôle est de veiller à la sécurité des patients participant à l'essai, d'en surveiller le déroulement et de proposer des solutions afin d'en maintenir le niveau éthique au vu du *ratio* bénéfices/risques pour les patients. Il est composé d'un ensemble de «sages», personnes «neutres» indépendantes de la réalisation du projet, reconnues comme expertes par leurs pairs et notamment : un clinicien non impliqué dans l'essai mais ayant une bonne connaissance du domaine clinique de recherche, un statisticien (si possible indépendant de l'essai), une personne compétente en éthique ou un observateur indépendant ; il est présidé par un de ses membres.

En pratique, il se réunit au moment des analyses statistiques intermédiaires et finales et, si nécessaire, à la demande du conseil scientifique (en fonction de l'actualité scientifique ou de la survenue d'événements graves au cours de l'essai ou pour statuer sur un arrêt anticipé du projet). Ce comité dispose des résultats d'efficacité, de tolérance sur le traitement et par groupe de traitement si l'essai est randomisé, et est à même de prononcer un avis sur la poursuite du projet au vu de l'ensemble des données des patients.

Avant chaque réunion, un des représentants du conseil scientifique présente l'état d'avancement de l'essai et le contexte dans lequel il se déroule ainsi que les questions pour lesquelles il demande une aide à la décision au comité indépendant de surveillance. La réunion de ce dernier se déroule ensuite à huis clos ce qui permet aux personnes impliquées dans l'essai de ne pas être influencées par la connaissance des résultats. Ses conclusions hors la décision communiquée au conseil scientifique, sont conservées de façon confidentielle jusqu'au terme du projet.

En conclusion, on peut souligner que la démarche qualité doit être comprise comme un élément à intégrer dès la conception du projet, et nécessairement adaptée aux contextes social, culturel et économique.

Les principes décrits correspondent aux exigences minimales qui doivent être respectées en toutes circonstances. Le choix d'une ligne de conduite et de procédures propres à chaque projet incombe aux partenaires impliqués [24].

La démarche qualité doit faire l'objet d'une réflexion qui permette de la rendre efficace et concrètement appliquée.

❖ **Conseil scientifique**

• **Composition**

Il est composé : (i) des investigateurs principaux, coordonnateur, méthodologiste, biologiste et statisticien de l'essai, (ii) d'experts extérieurs à l'équipe investigatrice ayant une compétence dans les domaines du VIH et de la tuberculose, et (iii) d'un représentant associatif. L'ANRS et les firmes fournissant des médicaments pour le traitement des participants à l'essai sont systématiquement invités à participer aux réunions du conseil scientifique à titre d'observateur.

• **Rôle**

Le Conseil Scientifique a pour mission de veiller au bon déroulement de la recherche, tant sur le plan scientifique que sur celui des bonnes pratiques cliniques et de l'éthique, et d'en répondre vis-à-vis du promoteur.

- Il s'assure de la bonne marche de l'essai, du respect du protocole et de la sécurité des patients ;
- Il assure le suivi scientifique de l'essai : maintien de la pertinence des questions de recherche de l'essai et de la validité des méthodes mises en œuvre pour y répondre ;
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'essai, portant *par exemple* sur :
 - Les mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'essai,
 - Les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'essai.
- Il veille à l'application des règles d'accès aux données de l'essai et de communication et publication de ses résultats ;

- Il maintient un lien permanent avec le promoteur, le Comité Indépendant de Surveillance et les investigateurs, et s'assure de l'information de l'ensemble des investigateurs et autres participants de la recherche.

Les modifications du protocole approuvées par le Conseil Scientifique sont soumises sous forme d'amendement pour approbation écrite au directeur de l'ANRS par les investigateurs principaux. Après chaque réunion un compte-rendu de séance est rédigé, et diffusé aux membres du conseil et au directeur de l'ANRS.

❖ *Comité indépendant de surveillance*

• **Composition**

Il est composé des personnalités désignées par le directeur de l'ANRS sur proposition des investigateurs principaux.

• **Rythme des réunions**

Le Comité Indépendant de Surveillance se réunit une première fois au début des inclusions, puis tous les 12 mois jusqu'à la clôture de l'essai. Ce rythme de réunion peut être plus rapproché sur demande du Comité Indépendant de Surveillance lui-même, du Conseil Scientifique de l'essai ou du promoteur.

• **Rôle**

Ce comité a un rôle consultatif pour le conseil scientifique. Il donne un avis général sur la marche de l'essai, notamment sur le respect du calendrier des inclusions, la qualité du suivi, le rythme global de survenue des effets secondaires, l'évolution des marqueurs biologiques, le rythme global de survenue du critère de jugement principal et le nombre de sujets nécessaires. Il peut aider à prendre en cours d'essai les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable, notamment dans les circonstances suivantes :

- avis sur un arrêt prématuré de l'essai (pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;
- avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de l'essai, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;

Il est chargé de la réalisation et de l'interprétation des analyses intermédiaires. Après chaque séance, l'avis du Comité Indépendant de Surveillance est transmis par écrit au promoteur et aux membres du Conseil Scientifique.

❖ *Comité de validation des évènements*

• **Composition**

Il est composé dans chacun des centres de suivi de : (i) l'investigateur du centre, (ii) un ou plusieurs autres médecins du centre désignés par lui au début de l'essai et ayant reçu la formation adéquate ; (iii) un représentant de l'équipe de monitoring désigné par les investigateurs principaux.

• **Rythme des réunions**

Il se réunit à raison d'une session tous les trois mois dans chaque centre de suivi. Chaque session dure le temps qu'il faut pour passer en revue tous les évènements survenus dans les trois mois précédents.

• **Rôle**

Il revoit systématiquement l'ensemble des dossiers cliniques des participants suivis dans le centre. Il est chargé de valider les critères faisant qu'un événement morbide doit être déclaré. Chaque événement validé fait l'objet du remplissage d'une des fiches suivantes :

- « Fiche de suivi de grossesse »
- « Fiche de validation de tuberculose »
- « Fiche de fin de traitement antituberculeux »
- « Fiche de validation d'un événement morbide »

VI) LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DE LA MISE EN PLACE DES ESSAIS CLINIQUES

6.1. LES DONNEES CLINIQUES

La première difficulté que l'on rencontre en Côte d'Ivoire concerne la collecte de l'information de base. Les bibliothèques sont rares, pauvres, souvent désorganisées et inconfortables.

La seconde difficulté réside dans l'inaccessibilité des résultats de la recherche médicale menée en Côte d'Ivoire et la méconnaissance des travaux effectués en Afrique. Les raisons de ces lacunes tiennent, d'une part, au manque de revues médicales locales et d'autre part, aux traditions universitaires qui poussent les chercheurs à publier à l'étranger, le plus souvent en anglais. Or les revues internationales, généralement peu intéressées par des études strictement africaines, ont des exigences éditoriales souvent dissuasives pour les jeunes équipes originaires des pays en voie de développement. Ainsi de nombreuses études, dont l'importance et la pertinence locales sont indiscutables pour préparer une étude clinique, échappent-elles à la connaissance [4].

6.2. LE CADRE REGLEMENTAIRE

La recherche biomédicale est très bien réglementée dans les pays industrialisés par un cadre de directives institutionnelles, nationales et internationales, soutenues dans la plupart des cas par une législation appropriée et un environnement généralement favorable. Dans le monde en développement, de tels cadres réglementaires sont en revanche quasi inexistantes, ce qui expose à de graves risques de recherche non éthique. En effet, les directives éthiques internationales actuelles, formulées dans et par le monde industrialisé, suivant sa propre vision et son propre point de vue, ne répondent pas bien, à plusieurs égards, aux intérêts et aux préoccupations du monde en développement.

On peut facilement identifier un principe universel s'imposant à tous dans la recherche médicale: le respect de la personne humaine. Le souci de défendre ce principe a logiquement conduit à définir des règles: ne pas faire courir de risque supplémentaire à cause de la recherche, informer sur les implications de la participation à une étude clinique, recueillir un consentement éclairé avant l'inclusion dans une étude, respecter la confidentialité du dossier médical et baser les études sur une démarche scientifique rigoureuse [12]. L'application de ces règles n'est jamais facile: comment informer au mieux les futurs (et actuels) participants à un essai clinique ? Comment s'assurer de ce que le consentement de la personne est « éclairé », exprimant ses vrais choix (et non ceux du corps médical, de son groupe social ou du corps social dans son ensemble) avec une compréhension approfondie des risques ? Quels sont les prérequis à une bonne compréhension de la notion de " randomisation " (impliquant la notion qui peut être perçue comme choquante de tirage au sort) ou du " placebo " (produit n'ayant pas d'efficacité et choisi pour cela) ?

Les difficultés plus spécifiques aux pays à ressources faibles sont doubles. D'une part, les difficultés liées à l'offre de soins qui accompagnent souvent la participation à un essai thérapeutique, de nature à entraîner un consentement éventuellement facilité par la perspective de bénéfices personnels forts. D'autre part, pour les études dans le domaine du VIH, la stigmatisation sociale liée à la connaissance du statut de séropositif par l'entourage, menant parfois à une exclusion (abandon, privation des ressources) pouvant mettre en jeu le pronostic vital peut avoir des conséquences potentielles.

Il existe évidemment un fossé entre un système où les soins sont garantis par une protection sociale, où l'acceptation de la participation à un protocole de recherche clinique n'apporte pas de couverture médicale nouvelle; et un système sans protection sociale, où les soins sont totalement à la charge du malade et de sa famille, où la recherche médicale ne peut se concevoir qu'en prenant en charge les soins des participants (et généralement en améliorant le niveau des soins), qui deviennent alors « privilégiés » par rapport aux personnes qui ne sont pas incluses dans les études, ce qui pose un problème d'équité [11].

Concernant les risques de stigmatisation liés à la connaissance du statut VIH, le problème principal n'est pas celui lié à la confidentialité immédiate du résultat du test. L'expérience montre que même si la confidentialité impose une vigilance extrême, les procédures d'anonymisation peuvent être appliquées efficacement dans des contextes difficiles et le secret médical respecté par l'équipe. Par contre, la confidentialité nécessaire du résultat ne confère souvent pas une protection suffisante, la participation à une étude pouvant s'accompagner de

signes (prise répétée de médicaments, allaitement artificiel, fréquentation assidue d'un centre repérable comme prenant en charge des personnes infectées par le VIH) amenant à faire suspecter la séropositivité par un entourage que la personne n'aurait pas forcément souhaité mettre dans la confiance. Des stratégies pour contourner ces risques doivent être imaginées par les équipes de recherche, mais elles n'ont leur pleine efficacité qu'avec l'accord et la participation « éclairés » de la personne elle-même sur le long terme.

L'Afrique également tente, mais non sans difficultés, d'intégrer à la pratique médicale l'exigence du consentement libre et éclairé qui se pose comme le fondement de la nouvelle relation médecin/patient. Dans le contexte africain où l'ignorance est la chose la mieux partagée, avec une relation médecin/patient entichée de chamanisme et un État de droit en puissance et non en acte, le sens et la portée du consentement libre et éclairé ne peuvent être que problématiques.

Le droit primordial du patient à l'information sur sa santé est méconnu du patient lui-même. Plus encore, la plupart des patients éduqués selon des principes paternalistes n'éprouvent nullement le besoin de remettre en cause ce paternalisme ambiant des « médecins traditionnels ». Cette expression, qui renvoie dans l'esprit des Ivoiriens aux tradipraticiens ou aux guérisseurs traditionnels, revêt ici une acception particulière. Pour le bio-éthicien en effet, elle désigne la conception traditionnelle de la pratique médicale, la forme d'autorité sans partage traditionnellement reconnue au médecin.

D'un point de vue bioéthique, une des différences fondamentales entre le « médecin traditionnel » abusivement qualifié de moderne et le médecin éminemment moderne, c'est-à-dire formé à la bioéthique, est que le second sait qu'il ne doit pas se prévaloir de l'autorité du savoir médical pour donner des ordres au patient. En outre, il n'attend pas du patient qu'il lui obéisse puisque l'obéissance doit, selon les exigences de la pensée bioéthique, faire place à l'adhésion.

En Côte d'Ivoire, il a été introduit à la faculté de médecine de l'Université de Bouaké entre 1994 et 1995 un enseignement de bioéthique. Les médecins terminant leurs études connaissant les fondements et les enjeux de la règle du consentement. En juillet 2002, dans les locaux de la Commission Nationale Ivoirienne pour l'UNESCO, un Comité Consultatif National de Bioéthique est créé.

6.4. L'INFORMATION DONNEE AUX VOLONTAIRES DES ESSAIS CLINIQUES

L'organisation d'un essai clinique nécessite une information claire, détaillée.

L'investigateur doit informer le sujet qui se prête à la recherche médicale, de la nature, du but, de la durée et du déroulement du projet de recherche, des risques et des contraintes prévisibles, du bénéfice escompté pour lui-même ou d'autres personnes, des mesures destinées à assurer la protection de ses données personnelles, enfin de ses droits (droit de refuser sans subir des préjudices, droit de révoquer son consentement et de se retirer d'un projet de recherche, droit de poser des questions, droit d'être informé et de ne pas être informé c'est-à-dire renoncer à être informé). Néanmoins, l'information pose un problème réel en Côte d'Ivoire, car nous sommes dans un contexte culturel et linguistique pluriel. Il existe plusieurs langues et chaque entité a sa propre conception de la maladie et de la santé. L'investigateur sera donc confronté aux difficultés liées à cette diversité linguistique.

Ainsi faudra-t-il chercher des traducteurs pour mieux faire passer l'information.

Selon les investigateurs notamment ceux des centres, prenant en charge les volontaires de l'essai Temprano, l'une des difficultés principales rencontrées est d'ordre linguistique et sémantique, ce qui réduit la compréhension de l'information.

6.5. LA MISE EN ŒUVRE DE LA REGLE DU CONSENTEMENT

Chez la plupart des médecins ivoiriens, la règle du consentement apparaît pour ainsi dire comme la manifestation spontanée du bon sens. Mais ce bon sens ne semble pas être la chose la mieux partagée dans l'univers hospitalier ivoirien. Lorsqu'il est pris en considération, surtout à la faveur des campagnes de lutte contre le VIH-sida, le consentement libre et éclairé du patient reste souvent confiné dans l'informel. Qui plus est, ce consentement est souvent altéré à la fois par l'influence décisive de la famille ou de la communauté, par la position dominante et les conditions de travail du médecin ivoirien. Il convient donc de prendre en compte les obstacles que constituent les positions de la famille et de la communauté.

Car en Côte d'Ivoire, le processus du consentement engage bien plus que le patient comme individu ; s'y trouve nécessairement impliquée, la famille.

Le médecin des hôpitaux publics, qui trouve chaque jour dans le hall de l'hôpital prolongeant la salle d'attente plus de cent patients, n'a ni le temps ni les capacités physiques d'engager de longs entretiens afin de recueillir idéalement le consentement libre et éclairé de chaque patient. Ici, le souci d'examiner le plus grand nombre de patients prend le pas sur celui du respect scrupuleux de la règle du consentement. Bien des médecins justifient cette attitude non seulement par le nombre pléthorique de patients, mais aussi par le fait qu'ils ont acquis, par leur formation médicale, une compétence technique qui les autorise à intervenir à la fois sur les dimensions cliniques et axiologiques du traitement choisi.

En Côte d'Ivoire, il n'est pas rare de constater que des glissements illégitimes s'opèrent chez certains médecins qui poussent leur compétence plus loin que les limites du bien médical pour s'engager à fournir au patient des conseils sur la qualité de vie et l'existence humaine comme le ferait, à bon droit, le philosophe bio-éthicien.

VII) DISCUSSION

7.1. INTRODUCTION

Étant donné le nombre croissant d'études de recherche sanitaire menées en Côte d'Ivoire, il devient nécessaire de réviser de manière plus approfondie la rigueur éthique et scientifique de ces études. De la même façon que les pays africains cherchent à améliorer la qualité de la recherche, ils cherchent aussi à assurer la sécurité des participants à ces études de recherche.

Plusieurs organisations parmi lesquelles l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida), l'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership), l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization), l'AMANET (African Malaria Network Trust) ou encore le COHRED (Council on Health Research for Development), travaillent actuellement en étroite collaboration afin d'aider la CI à créer et renforcer le comité institutionnel et le comité national de bioéthique mais surtout à améliorer le cadre réglementaire et le suivi des essais cliniques.

7.2. LES ALTERNATIVES A L'APPLICATION DES NORMES INTERNATIONALES POUR L'ESSAI TEMPRANO

Dans un premier temps, prenant exemple sur l'essai Temprano, on constate que l'application des normes et textes de lois internationales utilisés par le site PAC-CI ont certaines limites en Côte d'Ivoire, car ils ne sont pas toujours adaptés à la situation économique, financière et politique du pays.

7.2.1. CONSENTEMENT LIBRE ET ECLAIRE

Il va falloir travailler à instaurer en Côte d'Ivoire, des États de droit avec des normes juridiques faisant du consentement éclairé une obligation légale comprise par tous. Mais on devra veiller à ce que dans l'établissement de ces normes, les exigences d'ordre éthique prédominent. Compte tenu du taux d'analphabétisme particulièrement élevé en CI et du triomphe de la tradition orale sur ce continent, les textes internationaux et les législations nationales destinés à promouvoir le consentement éclairé devront faire l'objet d'une traduction

en langues locales et d'une large diffusion à travers les supports audiovisuels (radio, télévision, cassettes etc.).

Il faudra introduire dans les programmes de formations universitaires, l'enseignement de la bioéthique. Cela permet d'aborder de front et de façon exhaustive la problématique de la relation médecin/patient dont la règle du consentement ne constitue qu'un aspect.

7.2.2. COMITE D'ETHIQUE

Il sera indispensable de stimuler la création des comités nationaux d'éthique ou de bioéthique afin de promouvoir à la fois le débat démocratique sur les avancées des sciences biomédicales et les principes de la bioéthique qui intègrent et dépassent le cadre circonscrit par la règle du consentement.

L'établissement des comités d'éthique ou de bioéthique doit être soumis à une condition préalable : se tenir à égale distance de tous les partis politiques, car bien des comités et des ONG en Côte d'Ivoire apparaissent comme des organes de soutien des partis politiques. Cette condition préalable a été traduite dans les faits avec le Comité consultatif national de bioéthique qui a été créé en collaboration avec la commission nationale ivoirienne et l'UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). Chacun des membres de ce comité s'est en effet engagé par écrit en juillet 2002 à ne militer dans aucun parti politique.

Dans le prolongement de cette condition préalable, une remarque s'impose : en Afrique les personnes sont soucieuses de titres et de postes *ad honores*. Il faudra donc que les ONG, les particuliers et les gouvernements veillent à ce que les comités d'éthique ou de bioéthique soient composés de personnes compétentes véritablement disposées à travailler pour atteindre les objectifs que l'on est en droit d'attendre de ces comités. La qualité tant recherchée par-delà la recherche clinique et la règle du consentement ne peut s'obtenir qu'en ayant toujours recours à des personnes qualifiées.

7.3. ALTERNATIVES AU MANQUE D'ENCADREMENT DE LA MEDECINE TRADITIONNELLE.

Dans un second temps, nous avons la médecine traditionnelle. Selon l'OMS : « La médecine traditionnelle est la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales ».

A la différence du recueil codé du pharmacien, la pharmacopée traditionnelle n'est pas écrite et s'est perpétuée jusqu'à présent de générations en générations chez les tradipraticiens, les féticheurs, les herboristes par la transmission orale des connaissances et par la pratique de l'art médical traditionnel. Le tradipraticien est une personne, qui jouissant d'une certaine notoriété dans sa communauté, est reconnu capable de diagnostiquer les maladies, de prescrire les plantes médicinales et de dispenser les soins [70].

Bien qu'il n'y ait pas de textes juridiques officialisant son exercice, la médecine traditionnelle est pratiquée et tolérée en Côte d'Ivoire. Effectivement en Août 1995, le Ministère de la Santé Publique a intégré la médecine traditionnelle dans son Plan National de Développement Sanitaire et fait d'elle une de ses priorités. Globalement les essais pratiqués par les tradipraticiens ne sont pas réglementés. Leur réputation se développe de bouche à oreille.

Les données sur l'innocuité et l'efficacité de la médecine traditionnelle sont trop insuffisantes sur le plan tant quantitatif que qualitatif pour justifier que l'on préconise son adoption partout dans le monde.

Le manque de données est dû aussi bien aux politiques sanitaires qu'au fait que l'on ne dispose pas de méthodes de recherche adéquates ou agréées pour évaluer la médecine traditionnelle. Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs. En vue d'assurer la conservation et la disponibilité de ces plantes pour l'avenir, la réglementation de leur exploitation et de leur exportation est essentielle, tout comme la coopération et la coordination au niveau international [66].

D'ordinaire, la recherche clinique portant sur la médecine conventionnelle étudie à la fois l'efficacité et l'innocuité et est menée conformément aux lignes directrices de l'OMS relatives aux bonnes pratiques cliniques et à la Déclaration d'Helsinki.

Dans le cas de la recherche clinique en médecine traditionnelle, l'évaluation de l'innocuité n'est pas toujours au centre des préoccupations étant donné que cette médecine est pratiquée depuis fort longtemps [70].

L'infrastructure pour la recherche en médecine traditionnelle est considérablement moins développée que pour la médecine conventionnelle.

7.3.1. LA PREMIERE ALTERNATIVE

Là où les médicaments à base de plantes et les produits apparentés ne sont ni enregistrés ni contrôlés par les organes de réglementation, il faut un régime spécial d'octroi de licence qui permet aux autorités sanitaires de contrôler les constituants, d'exiger la preuve de la qualité avant la commercialisation, de garantir l'utilisation correcte et sûre et d'obliger les détenteurs de licence à signaler les réactions indésirables soupçonnées dans le cadre d'un système de surveillance après la mise sur le marché [69].

7.3.2. LES ESSAIS CLINIQUES

Selon ce que l'on cherche à évaluer, les concepts classiques de conception d'une étude peuvent être difficiles à appliquer quand il s'agit de recherche clinique concernant divers systèmes et pratiques de médecine traditionnelle. De ce fait, le choix de la conception doit être examiné au cas par cas avec des tradipraticiens chevronnés [70].

Cependant, on réclame de plus en plus que l'innocuité et l'efficacité de la médecine traditionnelle soient établies pour que le public envisage d'y recourir. Si l'on souhaite développer la médecine traditionnelle, il est important d'appuyer la mise en place d'une infrastructure appropriée dans les établissements universitaires et autres institutions.

Parmi les questions pratiques sur lesquelles il convient de se pencher, citons le financement, les facilités et la participation de chercheurs et de tradipraticiens dûment qualifiés.

La recherche clinique doit être menée dans des conditions excluant tous risques pour les sujets. L'institution retenue doit disposer d'une installation adéquate, notamment de laboratoires et d'équipement s'il y a lieu, et d'un nombre suffisant de personnel administratif, médical et autres agents de santé pour assister l'étude selon les besoins.

Il faut également qu'il y ait un service à même de faire face aux urgences.

Dans les cas où un essai multicentrique serait nécessaire, on pourrait avoir besoin d'un système administratif spécial pour veiller à ce que l'essai soit mené simultanément et convenablement dans les différents sites par des investigateurs qui suivent le même protocole. Il sera nécessaire d'initier les investigateurs au protocole d'essai, de standardiser la sélection des participants ainsi que la cessation de leur participation, l'administration, la collecte des données et l'évaluation. Au cours de la planification, de l'exécution et de l'évaluation, il faudra tenir des consultations relatives à l'analyse statistique pour s'assurer de l'uniformité méthodologique [70].

Selon l'importance de la médecine traditionnelle dans un pays, les pouvoirs publics pourraient devoir établir des systèmes de surveillance à différents niveaux du secteur de la santé pour évaluer les éventuels effets indésirables. Lors de la mise en place de ces systèmes, il convient de consulter des chercheurs et tradipraticiens compétents.

Dans la plupart des pays africains, le rôle des tradipraticiens en tant que responsables communautaires et dispensateurs de soins de santé est reconnu et accepté par la majorité de la population. Leur aptitude à communiquer dans des domaines touchant à la santé et à la vie sociale est une ressource vitale qui peut être utilisée dans plusieurs secteurs essentiels des activités de lutte contre le SIDA. On a reconnu qu'une approche multisectorielle était indispensable pour juguler la pandémie de VIH/SIDA.

Les responsables communautaires, y compris les tradipraticiens, devraient être mobilisés et sensibilisés en faveur du programme de lutte contre le SIDA.

On devrait donner aux tradipraticiens des informations générales sur le SIDA dont ils pourront à leur tour faire bénéficier leur clientèle et leurs communautés. Il faut leur faire comprendre l'épidémiologie de la maladie pour tenter d'empêcher la transmission du VIH par contact sexuel et autres pratiques à haut risque.

Les tradipraticiens devraient être associés, si possible, aux études entreprises en collaboration avec les praticiens de la médecine moderne pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des remèdes traditionnels et en particulier des plantes médicinales utilisées dans le traitement des infections opportunistes et des symptômes du SIDA. Les tradipraticiens pourraient également inciter les communautés à participer à des études de cet ordre. Pour faciliter cela et susciter une confiance mutuelle, les pays devraient envisager d'élaborer des lois sur les brevets pour protéger les droits des tradipraticiens et faire en sorte que les revenus tirés des médicaments mis au point à partir de remèdes traditionnels soient répartis équitablement.

Il faudrait prévoir spécifiquement, dans les budgets des programmes anti-SIDA, la participation active des tradipraticiens à la lutte contre le SIDA.

VIII) CONCLUSION

L'essai Temprano, ANRS 12136 s'inscrit très nettement dans une préoccupation du site ANRS de Côte d'Ivoire pour la prise en charge précoce des adultes infectés par le VIH, qui avait débuté en 1996 avec l'essai de prophylaxie Cotrimo-CI ANRS 059. Cette thématique de prise en charge précoce rencontre un écho de plus en plus large dans la communauté internationale.

L'OMS recommande depuis le 1^{er} décembre 2009 que les traitements antirétroviraux soient débutés chez toute personne adulte ayant moins de 350 CD4/mm³, quel que soit le stade clinique. La présente étude évalue les risques et bénéfices individuels d'un début du traitement antirétroviral chez des adultes ayant plus de 350 CD4/mm³ en Côte d'Ivoire.

Le principal bénéfice individuel d'un début très précoce du traitement ARV pourrait être une réduction de la morbidité sévère précoce « SIDA » et « non SIDA ». Alors que dans les pays industrialisés la morbidité qui pourrait justifier un traitement ARV plus précoce est plutôt de nature non infectieuse (tumeurs non SIDA, maladies rénales et cardiovasculaires), en Afrique sub-Saharienne, la principale cause de morbidité sévère précoce classant au stade SIDA est la tuberculose, et les principales causes de morbidité sévère VIH non SIDA sont les maladies bactériennes invasives. Du fait d'un accès limité au diagnostic et aux traitements, certaines personnes décèdent de cette morbidité infectieuse précoce avant d'atteindre le chiffre de 350 CD4/mm³.

Les principaux risques individuels attendus d'un début très précoce du traitement ARV sont les effets indésirables médicamenteux et la sélection de résistances aux ARV.

Cette étude permettra une grande avancée en Côte d'Ivoire, mais également dans toute l'Afrique, ce qui permettra d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients et donc d'aider à une meilleure prise en charge au niveau national. Cette étude aura donc duré 6 ans lorsqu'elle se terminera en décembre 2014. Ceci a permis à l'équipe de PACCI de pouvoir faire face à toutes sortes de difficultés y compris la crise politique et donc de trouver des stratégies pour pallier à celles-ci. Malgré le caractère récent et probablement encore insuffisant de l'arsenal réglementaire régissant les essais cliniques sur le territoire ivoirien, cet essai est mené conformément aux exigences réglementaires européennes qui ont été adaptées à la réalité du pays, tout en garantissant la protection des personnes qui se prêtent à cette recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Arrêté N°317/SP/DSPH: Portant sur la réglementation de l'expérimentation clinique des substances médicamenteuses avant et après commercialisation en Côte d'Ivoire
- [2] Source IRD, L'éthique médicale dans les pays en développement. N°28/2003 Edition de l'aube/ IRD
- [3] **L. Aubert, R. Eccli, J.Eggers, M-H. Renault, M. Samson.** Nouveaux cahiers de l'infirmière- Législation, éthique et déontologie, responsabilité, organisation du travail. 2007
- [4] **Jean Philippe Chippaux.** Pratique des essais cliniques en Afrique. IRD éditions, 2004.
- [5] **Fagot-Largeault A.** « Psychiatrie: le consentement libre et éclairé », in revue *Autrement*, n° 93, Paris, pp.
- [6] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use – ICH Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95, janvier 97.
- [7] Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, JOCE, L.121/34, 1er mai 2001.
- [8] The Nuremberg Code (from Trials of War Criminals before the Nuremberg military tribunals under Control Council Law n° 10, Nuremberg, October 1946 – April 1949. Washington D.C.: U.S. G.P.O., 1949-1953).
- [9] Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale, Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, 52ème Assemblée générale, Édimbourg, octobre 2000.
- [10] **Anglaret Xavier et Msellati Philippe,** « Éthique contextuelle ou éthique universelle: un faux débat ? Réflexions issues de la pratique d'essais cliniques en Côte d'Ivoire », *Autrepart*, 2003/4 n° 28, p. 71-80. DOI : 10.3917/autr.028.0071
- [11] **Brunet-Jailly J.** (1998), AIDS and Health Strategy Options: *The Case of Côte d'Ivoire*, p17.
- [12] **Salamon R., Anglaret X., Leroy V., Dabis F.,** (2000), “ L'infection à VIH en Afrique : recherche clinique et thérapeutique », *Presse médicale*, 29 : 146-152.
- [13] Equipe Pays du Système des Nations Unies - Côte d'Ivoire : UNDAF 2008 – 2013;
- [14] Ministère de la Lutte contre le sida : Enquête sur les Indicateurs du sida 2005;
- [15] Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique : Plan National de Développement Sanitaire, 2008 – 2012, Tome I;

- [16] Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique : Enquête sur les Ressources Humaines de Santé en Côte d'Ivoire 2007;
- [17] OMS Côte d'Ivoire : Stratégie de Coopération avec le Pays, 2009 – 2013;
- [18] Ministère du Plan : Rapport d'évaluation du Document de Stratégie de Réduction de la Pauvreté Intérimaire, 2008;
- [19] **Yeni P et al.** Traitement antirétroviral. In : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Ed : Médecine/Sciences Flammarion ; 2006 - page 22
- [20] **Bartlett JG, Finkbeiner AK.** The Guide to Living with HIV Infection. 6th ed. Baltimore, Md: The Johns Hopkins University Press; 2006 ; 78-79
- [21] VIH Edition 2004 - P-M Girard, C. Katlama, G. Pialoux Chapitre 25
- [22] **Bartlett JG, Finkbeiner AK.** The Guide to Living with HIV Infection. 6th ed. Baltimore, Md: The Johns Hopkins University Press; 2006 ; pages 223 - 224
- [23] **Yeni P et al.** Traitement antirétroviral. In : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Ed : Médecine/Sciences Flammarion ; 2006 - page 26
- [24] **HIRSCH François, HIRSCH Emmanuel (éds),** Ethique de la recherche et des soins dans les pays en développement, Paris, Espace Ethique – Vuibert, 2005, 179 p 55-64.
- [25] **Monleau M, Butel C, Delaporte E, et al.** Effect of storage conditions of dried plasma and blood spots on HIV-1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance genotyping. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65, 1562-6
- [26] Global Network of People Living with HIV (2009). *Positive health, dignity and prevention. Technical consultation report 27–28 April 2009, Hammamet, Tunisia.* Amsterdam, The Global Network of People Living with HIV (GNP+).
- [27] Inter-Agency Standing Committee Task Force on HIV (2010). *Guidelines for addressing HIV in humanitarian settings.* Geneva, UNAIDS.
- [28] Fédération internationale pour la Planification familiale, ONUSIDA, Global Network of People Living with HIV/AIDS and the International Community of Women Living with HIV/AIDS. *The People Living with HIV Stigma Index: An index to measure the stigma and discrimination experienced by people living with HIV.* Consulté en mars 2011 : <http://www.stigmaindex.org/9/aims-of-the-index/aims-of-the-index.html>.
- [29] ONUSIDA (2007). *Directives pratiques pour l'intensification de la prévention du VIH : en vue de l'accès universel.* Genève, ONUSIDA.
- [30] ONUSIDA (2010). *Le point sur l'épidémie de sida : 2010.* Genève, ONUSIDA.
- [31] ONUSIDA (2010). *Objectif : zéro – Stratégie 2011–2015,* Genève, ONUSIDA.
- [32] Organisation mondiale de la Santé (2010). *Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies.* Genève, Organisation

[33] OMS/ONUSIDA/UNICEF (2010). *Towards Universal Access: Scaling up Priority HIV Interventions in the Health Sector: Progress Report 2010*. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

[34] OMS/UNICEF (2007). *Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child transmission of HIV: towards universal access for women, infants and young children and eliminating HIV and AIDS in children*. Genève, Organisation mondiale de la Santé.

[35] **Arrive E, Chaix M L, Nerrienet E, et al.** Tolerance and viral resistance after single-dose nevirapine with tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1. *Aids*, 2009, 27, 825-33

[36] **Hirt D, Urien S, Ekouevi D K, et al.** Population pharmacokinetics of tenofovir in HIV-1-infected pregnant women and their neonates (ANRS 12109). *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85, 182-9

[37] **Hirt D, Urien S, Rey E, et al.** Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53, 1067-73

[38] **Arrive E, Chaix M L, Nerrienet E, et al.** Maternal and neonatal tenofovir and emtricitabine to prevent vertical transmission of HIV-1: tolerance and resistance. *Aids*, 2010, 24, 2481-8

[39] **Benaboud S, Ekouevi D K, Urien S, et al.** Population pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 55, 331-7

[40] **Benaboud S, Pruvost A, Coffie P A, et al.** Breast Milk Concentrations of Tenofovir and Emtricitabine in HIV-1 Infected Women in Abidjan TEMAA Step 2 (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother*, 2010

[41] Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS: Recommandations rapides de l'OMS: traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent, 2010.

[42] **Severe P, Pape J, Fitzgerald D et al.** A Randomized Clinical Trial of Early Versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Patients with a CD4 T Cell Count of 200-350 Cells/ml (CIPRAHT001). 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, 2009; Abstract H-1230c.

[43] **Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al.** Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1133-44.

[44] **Moh R, Danel C, Messou E, Ouassa T, Gabillard D, Anzian A, et al.** Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2483-91.

- [45] **Badri M, Bekker LG, Orrell C, Pitt J, Cilliers F, Wood R.** Initiating highly active antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: an assessment of the revised World Health Organization scaling-up guidelines. *AIDS*. 2004 May 21;18(8):1159-68.
- [46] **Abdool-Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Nair G, Bamber S et al.** Initiating ART during TB Treatment Significantly Increases Survival: Results of a Randomized Controlled Clinical trial in TB/HIV co-infected Patients in South Africa. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Montreal, 2009. Oral abstract 36a. [Available from <http://www.retroconference.org/Abstracts/34255.htm>]
- [47] Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Jul;4(4):325-33.
- [48] **Middelkoop K, Wood R, Myer L, Sebastian E, Bekker LG.** Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a high HIV prevalence community. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town. Abstract CDB 041 [Available from <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=2932>]
- [49] **Golub JE, Astemborski J, Ahmed M, Cronin W, Mehta SH, Kirk GD, et al.** Long-term effectiveness of diagnosing and treating latent tuberculosis infection in a cohort of HIV-infected and at-risk injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Dec 15;49(5):532-7.
- [50] **Atun RA, Lebcir RM, Drobniewski F, McKee M, Coker RJ.** High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS*. 2007 Apr;18(4):267-73.
- [51] **Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, Amin J, Rerknimitr R, Petcharapirat P, et al.** A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand. *Hepatology*. 2008 Oct;48(4):1062-9.
- [52] **Bae WH, Wester C, Smeaton LM, Shapiro RL, Lockman S, Onyait K, et al.** Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal highly active antiretroviral therapy among infants. *AIDS*. 2008 Aug 20;22(13):1633-40.
- [53] The antiretroviral pregnancy registry [database on the Internet]. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. 2009. [Available from http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf]
- [54] **Coutinho A, Mermin J, Ekwaru J, Were W, R Bunnell, Kaharuza F et al.** Utility of Routine Viral Load, CD4 Cell Count, and Clinical Monitoring among HIV-infected Adults in Uganda: A Randomized Trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections;2008;Boston,Abstract125. [Available from <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/30881.htm>]
- [55] **Mugenyi P, Walker S Hakim J, Munderi P , Gibb D , Kityo C , et al.** Impact of routine laboratory monitoring over 5 years after antiretroviral therapy (ART) initiation on clinical disease progression of HIV-infected African adults: the DART trial final results 2009. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town. Abstract TUSS 102 [Available from <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3807>]

- [56] **Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al.** Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Nov 1;40(3):280-7.
- [57] **Escobar I, Pulido F, Perez E, Arribas JR, Garcia MP, Hernando A.** [Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006 Oct;24(8):490-4.
- [58] **Cameron DW, da Silva Barbara A, Arribas Jose R, Myers Robert A, Bellos Nicholaos C, Gilmore N, et al.** A 96-Week Comparison of Lopinavir Ritonavir Combination Therapy Followed by Lopinavir-Ritonavir Monotherapy versus Efavirenz Combination Therapy. *J Infect Dis*. 2008;198(2):234-40.
- [59] **J. Arribas AH, J. Gerstoft, G. Fatkenheuer, M. Nelson, N. Clumeck, F. Pulido et al.** The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA < 50 copies/mL at baseline. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town. Abstract .TUAB 106-LB [Available from <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3626>]
- [60] **Katlama C, Valentin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al.** Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town. Abstract WELB102. [Available from <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3689>]
- [61] **Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al.** Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008 Jan 30;22(3):385-93.
- [62] **Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al.** Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):646-55.
- [63] Rapport d'activité du programme Pac-ci / site ANRS de Côte d'Ivoire – Janvier 2012 ; Page 2/54 –
- [64] Essai OPTIMON « Evaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies de monitoring pour la recherche clinique institutionnelle » (Pr Geneviève Chêne, INSERM U593). Cette étude a pour objectif de comparer l'efficacité de deux stratégies de monitoring : l'une fondée sur des standards classiques d'assurance qualité, l'autre « optimisée » *a priori* sur des grands principes scientifiques et réglementaires.
- [65] Thèse Essevaz et Lefevre (2002) « Evaluation de la qualité de la recherche clinique institutionnelle dans les structures hospitalières : centre d'investigation clinique (CIC) et délégation de la recherche clinique (DRC) »
- [66] Jayasuriya DC. The regulation of medicinal plants - a preliminary review of selected aspects of national legislation. Unpublished Report
- [67] Heide L. Traditionelle Arzneipflanzen in der Gesundheitsversorgung der dritten Welt-

Möglichkeiten und Grenzen. Zeitschrift für Phytotherapie 1991;12:1-8.

[68] OMS intitulée *Réglementation des médicaments à base de plantes : la situation dans le monde*, Genève, OMS, 1998 (document WHO/TRM/98.1).

[69] DeSmet PAGM. Should herbal medicine-like products be licensed as medicines? British Medical Journal 1995; 310:1023-1024.

[70] publication de l'OMS intitulée *Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle* ; p 19, Genève, OMS, 2000 (document WHO/TRM/2000.1)..

SITES INTERNET

- [1] <http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
 - [2] [http://www.leem.org/medicament/essais-cliniques-enjeu-etapes-et-reglementation-\(loi-huriet-loi-de-sante-publique-du-310.htm](http://www.leem.org/medicament/essais-cliniques-enjeu-etapes-et-reglementation-(loi-huriet-loi-de-sante-publique-du-310.htm)
 - [3] <http://actualiteci.ivoire-blog.com/archive/2008/04/25/le-paludisme-premiere-cause-de-mortalite.html>
 - [4] <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0ho/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/paludisme>
 - [5] http://www.rollbackmalaria.org/cmc_upload/0/000/015/370/RBMInfosheet_3fr.htm
 - [6] http://www.afro.who.int/index.php?option=com_content&view=article&id=1026&Itemid=2064
 - [7] <http://www.em-consulte.com/article/151887>
- Pour en savoir plus : voir le communiqué "Paludisme : l'intérêt du candidat-vaccin MSP3 se confirme" (13 octobre 2007).
- [8] <http://www.malariaandhealth.com/downloads/Coartem-D-fact-sheet-FRA.pdf>
 - [9] http://www.sanofi-aventis.com/binaries/20091119_asaq_fr_tcm29-26720.pdf
 - [10] Source, Stratégie de Coopération de l'OMS avec les pays 2009-2013 / http://www.who.int/countryfocus/cooperation_strategy/ccs_civ_fr.pdf
 - [11] <http://Fr.allafrica.com/stories/200901140749.html>
 - [12] <http://www.leem.org/medicament/essais-cliniques-enjeu-etapes-et-reglementation-%28loi-huriet-loi-de-sante-publique-du-310.htm>
 - [13] AMP (Agence de Médecine Préventive)
<http://www.aamp.org/index.php?page=EXPERT&cas=2>
 - [14] http://rds.refer.sn/IMG/pdf/_LivreEthiquerecherchePVD-2.pdf
 - [15] <http://transparencymaroc.ma/uploads/articles/10.pdf>
 - [16] www.unesco.org
 - [17] <http://edctp.org/Pour-evaluer-tout-impact-des-effets.678.0.html>
 - [18] <http://www.ird.fr/toute-1-actualite/actualites/communiqués-et-dossiers-de-presse/pratique-des-essais-cliniques-en-afrique>
 - [19] http://www.google.fr/#hl=fr&source=hp&q=%C3%A9thique+dans+les+essais+cliniques+en+afrique&aq=f&aqi=&aql=&oq=&gs_rfai=&fp=4a6ea8d356daa7a5
 - [20] http://www.google.fr/#hl=fr&source=hp&q=%C3%A9thique+dans+les+essais+cliniques+en+afrique&aq=f&aqi=&aql=&oq=&gs_rfai=&fp=4a6ea8d356daa7a5

- [21] <http://www.mja.com.au/public/issues/nov16/studdert/studdert.html>.
- [22] <http://www.unesco.org/most/ds19fre.htm>.
- [23] http://www.who.int/topics/hiv_aids/fr/
- [24] WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/index.html> 2006.
- [25] http://www.unicef.org/french/infobycountry/cotedivoire_statistics.html#90
- [26] <http://www.mlsida.gouv.ci/index.php/component/content/article/52-revue-de-press/360-lutte-contre-le-sida-reduction-du-taux-dinfection-a-25>
- [27] <http://www.mlsida.gouv.ci/index.php/component/content/article/52-revue-de-press/361-sida-des-generiques-de-derniere-generation-pour-les-pays-pauvre>

SUMMARY

Many clinical trials have taken place in Africa for many years since the advent of the AIDS pandemic. PACCI (African research program on HIV/AIDS) is a key player in this search in South Africa from the Sahara and particularly in Ivory Coast since 1994.

This research was conducted in various fields such as the prevention of transmission of HIV from mother to child, support for HIV-infected adults. While the results of these tests have contributed significantly to the development of recommendations for efficient support of people living with HIV, thus improving their quality of life, their establishment, their follow-up, as well as their impact on the Ivorian health care system deserve a thorough description. It is in this perspective that the TEMPRANO, 12136 trial was chosen as a test example for this thesis. It is a study which was launched in 2008 in Côte d'Ivoire, whose objective is to evaluate the benefits and risks of antiretroviral therapy early with or without 6 months of prophylactic isoniazid (INH) in HIV-1 infected adults with between 250 and 800 CD4/mm³. From March to July 2012, 2076 adults were included in the TEMPRANO test which monitoring will be completed by December 2014.

Through the difficulties encountered by the site PACCI team involved in this trial, we describe the challenge which represents the implementation of international recommendations and standards in the Ivorian territory. These difficulties reflect the fact that the Ivorian regulation governing clinical trials is scattered throughout several general provisions and that texts describing clearly and precisely the conduct of clinical trials are rather missing, leading to a danger for humans involved in these trials.

RESUME

De nombreux essais cliniques ont eu lieu en Afrique depuis de nombreuses années depuis l'avènement de la pandémie du SIDA. Le programme PACCI (programme de recherche franco-ivoirien sur le VIH/SIDA) est un acteur clé de cette recherche en Afrique du Sud du Sahara et notamment en Côte d'Ivoire depuis 1994.

Ses recherches ont été menées dans divers domaines comme la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, la prise en charge de l'adulte infecté par le VIH. Si les résultats de ces essais ont fortement contribué à l'élaboration de recommandations pour une prise en charge efficiente des personnes vivant avec le VIH améliorant ainsi leur qualité de vie, leur mise en place, leur suivi ainsi que leur impact sur le système de santé ivoirien méritent une description approfondie. C'est dans cette optique que l'exemple de l'essai TEMPRANO, 12136 a été retenue pour cette thèse. C'est une étude qui a été lancée en 2008 en Côte d'Ivoire, dont l'objectif est d'évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement antirétroviral précoce avec ou sans 6 mois de prophylaxie par l'isoniazide (INH) chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant entre 250 et 800 CD4/mm³. De Mars à Juillet 2012, 2076 adultes ont été inclus dans l'essai TEMPRANO dont le suivi se terminera en décembre 2014.

Cet exemple permet de décrire certaines difficultés rencontrées par l'équipe du site PACCI, impliqué dans cet essai lors de l'application des recommandations ou normes internationales sur le territoire ivoirien pendant la mise en place de l'essai et son suivi. En effet, les textes ivoiriens régissant les essais cliniques sont éparpillés au travers de plusieurs dispositions générales. Il n'existe donc pas de textes ou de lois ivoiriennes qui définissent de manière très claire et précise le déroulement des essais cliniques, d'où le danger qui guette les sujets.

Vu, le Président du Jury,

El-Hassan NAZIH

Vu, le Directeur de thèse,

Jean-Marie BARD

Vu, le Directeur de l'UFR,

BALLO Sarah

Titre de la thèse :

mise en place et suivi des essais cliniques sur le vih/sida en côte d'ivoire : exemple essai temprano, anrs 12136

Résumé de la thèse :

De nombreux essais cliniques ont eu lieu en Afrique depuis de nombreuses années depuis l'avènement de la pandémie du SIDA. Le programme PACCI (programme de recherche franco-ivoirien sur le VIH/SIDA) est un acteur clé de cette recherche en Afrique du Sud du Sahara et notamment en Côte d'Ivoire depuis 1994. Ses recherches ont été menées dans divers domaines comme la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, la prise en charge de l'adulte infecté par le VIH. Si les résultats de ces essais ont fortement contribué à l'élaboration de recommandations pour une prise en charge efficiente des personnes vivant avec le VIH améliorant ainsi leur qualité de vie, leur mise en place, leur suivi ainsi que leur impact sur le système de santé ivoirien méritent une description approfondie. C'est dans cette optique que l'exemple de l'essai TEMPRANO, 12136 a été retenue pour cette thèse. C'est une étude qui a été lancée en 2008 en Côte d'Ivoire, dont l'objectif est d'évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement antirétroviral précoce avec ou sans 6 mois de prophylaxie par l'isoniazide (INH) chez des adultes infectés par le VIH-1 ayant entre 250 et 800 CD4/mm³. De Mars à Juillet 2012, 2076 adultes ont été inclus dans l'essai TEMPRANO dont le suivi se terminera en décembre 2014. Cet exemple permet de décrire certaines difficultés rencontrées par l'équipe du site PACCI, impliqué dans cet essai lors de l'application des recommandations ou normes internationales sur le territoire ivoirien pendant la mise en place de l'essai et son suivi. En effet, les textes ivoiriens régissant les essais cliniques sont éparpillés au travers de plusieurs dispositions générales. Il n'existe donc pas de textes ou de lois ivoiriennes qui définissent de manière très claire et précise le déroulement des essais cliniques, d'où le danger qui guette les sujets.

Mots Clés : PACCI – ESSAI TEMPRANO – COTE D'IVOIRE

JURY :

PRESIDENT : M. EL-Hassan NAZIH, Maitre de Conférences de Biochimie
Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESSEURS :M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie générale et clinique
Faculté de Pharmacie de Nantes,
Mme Béatrice HOUSEZ, ingénieur en nutrition chez Biofortis SAS
44800 ST HERBLAIN

Adresse de l'auteur : 49300 CHOLET, FRANCE