



Université Senghor
Université internationale de langue française
au service du développement africain
Opérateur direct de la Francophonie



Avril 2007

Promotion : 2005-2007

Mémoire

Pour l'obtention du

Master en développement

DE L'UNIVERSITÉ SENGHOR

Spécialité : **Santé Internationale**

Par

Mina Nemr HANNA

**Contrôle de la Qualité des essais
thérapeutiques sur le VIH/sida en
Afrique:
Application à l'essai TRIVACAN à Abidjan**

Lieu du stage

Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement - Université Bordeaux 2

Jury

Président : Dr Christian MÉSENGE

(Université Senghor d'Alexandrie, Département Santé)

Membre : Dr Xavier ANGLARET

(ISPED, Université Bordeaux 2)

Membre : Mlle Sophie KARCHER

(Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement)

Dédicace

A

Mes parents et ma famille qui sont toujours à coté de moi. Que cette œuvre porte ma profonde gratitude et le témoignage de ma reconnaissance.

Mon ami Haymen et sa famille qui m'ont soutenu et encouragé tout au long de ce master avec toute ma reconnaissance et mon affection.

Tous le personnel de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de l'Université Bordeaux II.

Tous ceux qui ont contribué à la création de l'université SENEGHOR.

Remerciements

Je tiens à remercier, le Dr **Christian MÉSENGE**, et le Dr **Xavier ANGLARET** qui m'ont dirigé tout au long de ce master et qui m'ont offert toutes les facilités, tant sur le plan scientifique que sur le plan personnel pour que je puisse réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Je remercie particulièrement Madame le Pr **Geneviève Chêne** et toute l'équipe VIH- France de l'Unité INSERM 593 pour m'avoir accepté gracieusement dans leur équipe afin de réaliser mes premiers pas dans la recherche clinique ainsi que pour leur encouragement et leur soutien pendant toute la démarche.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Monsieur le Pr **Rachid SALMI** pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont permis de recadrer le sujet et d'enrichir ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi, à l'ensemble de professeurs, chercheurs et personnels de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) avec qui j'ai passé des moments passionnants d'apprentissage et de collaboration.

J'adresse l'expression de ma gratitude à tous les professeurs de l'université Senghor d'Alexandrie, auprès de qui j'ai bénéficié de la qualité d'enseignement et d'un excellent encadrement. Qu'ils veuillent recevoir mes amitiés sincères.

Enfin, à tout le personnel de l'université Senghor et en particulier à Mme **Alice MOUNIR**, l'Assistante de Direction du département « Santé », pour son amical soutien.

RÉSUMÉ

Ce mémoire permettra d'analyser la conformité de la conduite des essais thérapeutiques dans les pays en voie de développement aux référentiels internationaux : Bonne Pratique Clinique, déclaration d'Helsinki, la charte d'éthique de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales et les lignes directives. Nous proposerons des pistes d'amélioration pour mettre en adéquation les pratiques de suivi d'essai, de monitoring et de contrôle de donnée avec les référentiels. Également, nous tenterons de développer un référentiel adapté à la démarche qualité des essais thérapeutiques dans les PVD.

Une évaluation aura lieu sur le site de l'ANRS à Abidjan. Elle portera conjointement sur la cohérence des consentements écrits aux exigences locales, la déclaration des événements indésirables graves et la qualité du déroulement de l'étude.

Nous détaillerons d'abord la méthode de conception des indicateurs de qualités adaptées pour les pays du sud. Il s'agit ensuite de contrôler le pourcentage des consentements signés. Décrire le parcours des fiches de déclaration des EIG. Comparer les résultats obtenus par analyse «per protocole» à ceux obtenus par «intention de traiter» ; et élaborer des réunions soit avec les chercheurs locaux soit avec les représentant du promoteur de l'étude Trivacan (ANRS) qui portera sur la faisabilité locale de la bonne pratique des études en recherche clinique.

On s'attache particulièrement à comprendre comment se modifient des coalitions permettant aux médecins cliniciens et aux centres de méthodologies et de gestion, de collaborer ensemble pour améliorer le suivi des patients recrutés, et la déclaration des événements indésirables graves. Pareillement, comment et selon quelle dynamique s'effectue finalement le suivi thérapeutique des patients recrutés tout au long de l'essai et après sa clôture.

La recherche dans les PED fait face à de nombreuses difficultés affaiblissant le système de santé, tel que grandes inégalités d'accès aux soins des populations, de faible investissement des pays dans la recherche, la rareté des équipes de chercheurs locaux, et absence de comité d'éthique dans certains pays. Ces constats revendiquent l'adaptation de tous les démarches qualités afin d'améliorer les performances de ces études de manière progressive sur la base d'actions concrètes.

Mots-clés : Ethique, Bonnes Pratiques Cliniques, Essais Cliniques en Afrique, Indicateurs de qualité.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC5	Action Coordonnée numéro cinq
ACTG	AIDS Clinical Trial Group
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANRS	Agence National de Recherche sur le VIH/Sida et les hépatites virales
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
CEDRES	Centre de Diagnostique et de Recherche sur le SIDA
CEPREF	Centre de Prise en charge, de Recherches et de Formation au VIH/SIDA
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRBA	Centre Intégré de Recherche Bioclinique d'Abidjan
CNTS	Centre National de Transfusion Sanguine
CMG	Centre de Méthodologie et de Gestion
ICH	International Conference of Harmonisation
ITP	Interruption Thérapeutique Programmée
MEC	Moniteurs d'Etudes Cliniques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PVVIH	Personne Vivant avec le VIH
PVD	Pays en Voie de Développement
POS	Procédures Opératoires Standardisées
Sida	Syndrome d'ImmunoDéfiance Acquise
TEC	Techniciens d'Etudes Cliniques
USAC	Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLE DES MATIÈRES

Dédicace	i
Remerciements	ii
RÉsumÉ	iii
Liste des AbrÉviations	iii
Table des MatiÈres	vi
I.Introduction	3
II.Contexte et justification	7
I.Contexte et justification :	7
III.objectifs	11
IV.essai clinique ANRS 1269 TRIVACAN	13
V.méthodes	17
VI.Résultats attendus	21
VII.Conclusion et discussion	23
VIII.Références bibliographiques	25
IX.Annexes :	26

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La recherche clinique dans les pays en voie de développement (PVD) est d'une grande complexité, tant scientifique qu'éthique. Réaliser cette recherche dans le domaine du VIH/Sida en constitue un défi supplémentaire, le drame de l'épidémie et l'urgence des réponses à lui apporter créant les conditions d'une extrême vulnérabilité des sujets se prêtant aux recherches.(1)

La prise en charge de l'infection par le VIH s'inscrit dans le cadre d'une maladie chronique avec un traitement au long cours et passe par une vraie stratégie thérapeutique pluridisciplinaire.(2) Dans ce contexte, l'accès à la prise en charge des malades avec notamment l'accès aux traitements antirétroviraux est une priorité urgente. La recherche médicale est indispensable pour améliorer les connaissances fondamentales sur la pathologie et adapter les schémas thérapeutiques proposés. Dans l'épidémie du Sida, la recherche biomédicale a commencé très tôt. Différentes stratégies de recherche scientifique ont été élaborées. Les études en recherche clinique à nos jours engagent plusieurs aspects sociaux, politiques et économiques.

La recherche clinique se réfère souvent à la disponibilité des moyens. Toutefois l'association à la notion de qualité, renvoie au moins à trois problèmes : celui des moyens certes, d'urgence des résultats et de contexte de réalisation de la recherche. Ce qui est souvent mis de côté, c'est la "manière". Toute recherche clinique qui ne pose pas comme première exigence l'horizon de la fragilité des choses, des dire, des êtres (humains, animaux et plantes) et des rencontres, pourrait être condamnée à ne devenir qu'un simple lieu du pouvoir de l'homme sur l'autre.(3)

Non seulement le chercheur africain est souvent isolé, mais encore il ne dispose pas d'équipements suffisants -hormis quelques exceptions- ni de la masse critique, ni de l'environnement scientifique, ni de crédits suffisants pour acquérir les équipements nécessaires pour s'abonner aux revues médicales et scientifiques spécialisées, ou pour pouvoir participer aux congrès internationaux.(4)

Dans ce travail, on s'attache particulièrement à comprendre comment se modifient des coalitions permettant aux médecins cliniciens et aux centres de méthodologie et de gestion, de collaborer ensemble pour améliorer le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans un contexte différent de celui qu'on connaît dans les pays industrialisés. Pareillement, comment et selon quelle dynamique s'effectue finalement la prise en charge thérapeutique des PVVIH tout au long de l'essai et après sa clôture.

Dans les pays en développement, le poids de la communauté et le respect des traditions représentent souvent des freins puissants au développement de la recherche. Obtenir un consentement éclairé du patient est la première action à mener avant tout acte de soins ou d'investigation. Mais l'information du patient est-elle bien faite ? Est-elle complète ? Une grande marge sépare ce qui est et ce qui devrait être. Le patient n'est pas toujours complètement informé. Ainsi, lors d'un prélèvement, le patient est informé du but du prélèvement, mais pas d'autres buts éventuels. Afin de l'éclairer

complètement et de respecter l'éthique, il faudrait aussi lui demander s'il accepte que son prélèvement soit ultérieurement utilisé pour une autre étude. Adopter systématiquement ce processus constituerait la bonne pratique pour aller dans la direction d'un véritable consentement éclairé protégé de toute perversité.(5, 6)

Comment adapter les réglementations internationales au contexte local ? La dimension principale de la déclaration d'Helsinki sur l'universalisme des principes est-elle toujours applicable ? Mylène Botbol-Baum a annoncé pour « La Recherche » en mai 2001 que l'universalisme n'est pas mort, mais il n'est plus imposé comme modèle de la raison.(7) Les principes qui s'appliquent aux patients en occident doivent-ils rester valables en Afrique ?

Lorsqu'on entreprend un programme de (BPC), il est nécessaire de hiérarchiser les objectifs. Les décisions à prendre en priorité sont celles qui éliminent les erreurs fréquentes et graves. Ce sont souvent les mesures les plus simples. Le gain en qualité est alors très grand pour un coût limité : ce n'est pas parce qu'on ne peut pas tout faire qu'il ne faut rien faire.(8) Les bonnes pratiques sont un moyen de prévenir la fraude en recherche clinique. Depuis 1974, 72 cas de fraude certaine ou avec une suspicion forte ont été décrits : un cas en Suisse, un au Canada, quatre en Australie, 14 en Grande-Bretagne, 52 aux États-Unis. En recherche clinique, des cas de fraude seraient rencontrés dans 2 à 5 % des études.(9)

La mise en oeuvre des BPC repose très largement sur les centres de statistiques et de gestion. Ils rédigent leurs Procédures Opératoires Standard (POS) et les appliquent avec une rigueur croissante. C'est ainsi que des systèmes de liaison informatisés permettent de connaître en temps réel la qualité du suivi de chaque patient en conformité avec le protocole.(10)

Dans le but de répondre à ces questions sur une base concrète, une liste d'indicateurs de qualité des essais cliniques en Afrique doit être défini. Une liste issue des recommandations internationales et des expériences locales. Les indicateurs ont pour objet de donner des informations sur les paramètres liés aux processus mis en oeuvre. Pour bâtir les indicateurs, il s'agit de transcrire en données chiffrées les paramètres des critères choisis, voire de combiner ces paramètres pour dégager un indicateur plus global. Des tableaux de bord peuvent être construits pour mettre en évidence les actions qui s'imposent pour atteindre les objectifs et améliorer les processus. La mise en oeuvre d'indicateurs peut demander une évolution de culture importante aux personnes concernées. Dans la continuité de la démarche participative de la phase de construction du système d'indicateurs, sa mise en route doit être accompagnée. L'assistance, le suivi et la relance aident les intéressés à tenir leur rôle dans le système d'indicateurs. L'intérêt réel et le soutien de la hiérarchie pour cette démarche, sa prise en compte dans le management des hommes contribuent à la pérennité du système et à la fiabilité des résultats.(11) Afin de ne retenir que les indicateurs faisables, il convient d'effectuer préalablement une étude de leur faisabilité. Cela est par une application de ces indicateurs à l'étude menée par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) 1269 TRIVACAN.

L'évaluation scientifique et l'évaluation éthique ne peuvent être dissociées ; une recherche non fondée scientifiquement impliquant des êtres humains en tant que sujets est contraire à l'éthique car elle peut les exposer à des risques ou inconvénients

sans raison. Même en l'absence de risque de préjudice corporel, gaspiller le temps des sujets et des chercheurs à des activités non productives est une perte de ressources précieuses.(12)

Dans le cadre de ce travail de master - puisque je ne suis pas un éthicien- je vais m'appuyer sur le respect des recommandations internationales de Bonne Pratique Clinique et l'analyse de leurs applications locales pour étudier le respect des valeurs éthiques.

CONTEXTE ET JUSTIFICATION

II. CONTEXTE ET JUSTIFICATION

I. Contexte et justification :

L'urgence du progrès scientifique a autorisé des essais cliniques en tous genres reposant sur le désir de tester des hypothèses séduisantes et des drogues novatrices. La médecine est devenue pour longtemps quasi synonyme d'expérimentation. Georges Canguilhem disait encore il y a quelques années : on ne soigne, c'est à dire on n'expérimente, qu'en tremblant.

Dans ce vaste mouvement d'expérimentation, les pays d'Afrique et d'Asie ont été impliqués très tôt. Au début du 20^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique allemande a conduit des essais sur les traitements par les arsénicaux au Togo, en Sierra Leone et en Afrique du Sud, pour la syphilis, la maladie du sommeil, les pneumonies.(13)

Après la deuxième guerre, le Code de Nuremberg de 1947 et la proclamation du droit à la santé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont eu pour résultat d'affirmer des normes de recherches idéales. Une création d'une éthique considérée d'emblée comme universelle.

La déclaration d'Helsinki, en 1964, a été constituée par l'Association Médicale Mondiale. La déclaration a particulièrement insisté sur le consentement éclairé et certaines garanties de traitement et d'assurance. La recherche, riche des expériences heureuses comme malheureuses, impose que l'on s'interroge régulièrement sur les implications éthiques de ces progrès.

Ces dernières années, les essais cliniques ont enregistré un formidable développement dans les pays du nord ainsi que les pays du sud. L'élaboration des procédures standardisées et adaptées aux contextes locaux de chaque pays est devenue une nécessité pour garantir la bonne pratique des essais cliniques menés par des promoteurs dont la quasi-totalité sont des pays du nord.

En mars 2005, les essais cliniques du Tenofovir®, un antiviral utilisé contre le Sida, ont été suspendus au Nigeria, en raison de manquements éthiques graves. En août 2001, des dérives semblables ont conduit à l'ouverture d'une action judiciaire. Une trentaine de familles nigérianes ont saisi un tribunal new-yorkais afin de faire condamner le laboratoire américain Pfizer pour le test Trovan®, un antibiotique destiné à lutter contre la méningite. Partout dans les pays du Sud, des firmes pharmaceutiques organisent des essais cliniques au mépris de l'éthique et de la sécurité des patients.(14)

L'examen attentif des activités de recherche, dans leur diversité, ainsi que des pratiques professionnelles et des particularités culturelles montre qu'il est difficile de s'inscrire dans une simple démarche de conformité et d'appliquer les normes qualité existantes. En particulier, l'obligation, permanente et intrinsèque en recherche, de gérer l'inattendu, l'incertain et le risque de ne pas aboutir doit être au cœur de la démarche spécifique proposée aux acteurs de la recherche. Dans ce cadre, il convient d'allier une très grande flexibilité, parfaitement exploitable sur le terrain, à la compatibilité avec les normes existantes. Cela dans le but de viser une bonne acceptabilité par la communauté scientifique et civile en maintenant l'efficacité adéquate.

Le défi qui se pose à l'éthique de la recherche au plan international réside dans l'application de principes universels à la recherche biomédicale dans un monde multiculturel où coexiste une multitude de systèmes de santé et où les normes en matière de soins de santé varient considérablement d'un pays à l'autre. Les Lignes directrices(12) posent comme principe que la recherche impliquant des sujets humains ne doit violer aucune norme éthique universellement applicable mais admettre que, sur certains points superficiels, l'application des principes éthiques, par exemple en ce qui concerne l'autonomie individuelle et le consentement éclairé, doit tenir compte des spécificités culturelles tout en respectant dans l'absolu les normes éthiques.

En 1987, la France a publié un avis concernant les BPC, à l'attention des promoteurs et des investigateurs, pour les essais de médicament menés chez l'homme. En 1995, l'agence du médicament a publié une version corrigée de ces BPC, intégrant les textes législatifs et réglementaires français et européens en vigueur. Ce texte constitue un guide qui établit les principes des BPC pour les essais de médicaments, exposant les exigences en matière de planification, mise en place, conduite et présentation des résultats d'un essai de médicament, afin de garantir la qualité et la crédibilité des données, ainsi que la protection des droits et de l'intégrité des personnes qui y participent.(15)

L'ANRS a donné un cadre éthique aux recherches qu'elle soutient dans les PVD. Elle a élaboré en 2002, avec ses partenaires dans les pays en développement, deux documents : la Charte d'Ethique de la Recherche dans les Pays en Développement, et le questionnaire éthique lié à cette charte.

Les travaux engagés par l'ANRS dans ces pays s'inscrivent ainsi dans le plein respect de ces documents, destinés aux chercheurs qui souhaitent collaborer avec elle. La charte énonce les principes et les engagements qui s'imposent dans tous les champs de recherches nord-sud menées sur l'homme soutenues par l'ANRS. Le questionnaire éthique a pour but de « transmettre à l'agence les modalités pratiques que le chercheur compte adopter dans sa recherche pour la mise en œuvre des principes de la charte ». (1)

L'ANRS a choisi un modèle de monitoring décentralisé dans les centres cliniques fondé sur le travail de médecins, de Moniteurs d'Etudes Cliniques (MEC) et de Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC). Dans le cadre de l'action coordonnée n°5 « essais thérapeutiques dans l'infection par le VIH », une réflexion pour formaliser la démarche qualité dans les centres cliniques. Le groupe de travail « indicateurs de qualité de l'AC5 » a reçu pour mission d'élaborer un dispositif pour apprécier la qualité de participation des centres cliniques aux essais cliniques de l'ANRS. Cette démarche, classique dans le cadre des essais de l'industrie pharmaceutique et des essais AIDS Clinical Trials Group (ACTG), est originale dans le cadre des essais traditionnels.(16) (Annexe I)

L'"International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (ICH) a pour objet l'harmonisation des procédures d'enregistrement du médicament. Ses groupes de travail ont abouti à la production de différentes recommandations, dont les bonnes pratiques cliniques " E6: Good Clinical Practice consolidated Guideline ", internationalement reconnues. Il a été publié en 1997. C'est une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Le Canada, la Suisse et l'organisation mondiale de la santé (OMS) sont associés à cette initiative en tant qu'observateurs. Le texte, en langue anglaise et sans traduction officielle en langue française, est une référence pour les BPC. (17)

Les recommandations de BPC internationales imposent au promoteur de mettre en place et de maintenir un système d'assurance qualité. Ce système permet d'assurer la qualité d'un essai clinique, la fiabilité de ses résultats et le respect de l'éthique et du droit au cours de l'essai. Il inclut :

- les contrôles de qualité assurant le respect des BPC, du protocole et des procédures opératoires standardisées, réalisés par les ARC pour le compte du promoteur ;
- l'audit réalisé par un auditeur désigné par le promoteur ;
- l'inspection réalisée par des inspecteurs de l'administration (en France, l'AFSSAPS).(11)

La norme ISO 9001 est la norme unique d'exigences et de prescriptions. Cette norme conduit à donner un fondement à l'appréciation que le produit ou la prestation de service est conforme aux besoins et exigences du client ; il convient d'entendre par « besoin » le besoin explicite (cahier des charges lié à la transaction) mais également, le besoin qualifié d'implicite (législation et réglementation en vigueur dans le cadre spatial et transactionnel).

Pour qu'un organisme fonctionne de manière efficace, il doit identifier et gérer de nombreuses activités corrélées. Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.

L'un des avantages de l'approche processus est la maîtrise permanente qu'elle permet sur les relations entre les processus au sein du système de processus, ainsi que sur leurs combinaisons et interactions. Lorsqu'elle est utilisée dans un système de management de la qualité, cette approche souligne l'importance

- a) de comprendre et de satisfaire les exigences;
- b) de considérer les processus en termes de valeur ajoutée;
- c) de mesurer la performance et l'efficacité des processus;
- d) d'améliorer en permanence des processus sur la base de mesures objectives.

Malgré toutes ces expériences de réglementations éthiques, plusieurs essais continuent à ne pas respecter les droits des personnes inclus. Une urgence d'introduction dans les laboratoires tant publics que privés d'une démarche qualité en recherche adaptée répond à des enjeux à la fois scientifiques, économiques, éthiques et sociétaux, du fait des conséquences humaines, sociales et environnementales, désormais majeures, de la recherche scientifique.

OBJECTIFS

III. OBJECTIFS

III.1. Objectif principal :

Analyser la conformité de la conduite d'un essai thérapeutique aux référentiels internationaux :

- Bonne Pratique Clinique (BPC-ICH)
- Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains (OMS Genève 2003)
- la charte d'Éthique ANRS de la Recherche dans les PED (2002)

III.2. Objectifs secondaires :

- Proposer des pistes d'amélioration pour mettre en adéquation les pratiques du site ANRS d'Abidjan, et les référentiels de notre étude.
 - Développer une procédure adaptée de la démarche qualité des essais thérapeutiques dans les PVD.
-

Essai clinique ANRS 1269 TRIVACAN

IV. ESSAI CLINIQUE ANRS 1269 TRIVACAN

Il s'agit d'un essai comparatif, randomisé, sans insu sur les traitements, se déroulant dans cinq sites cliniques à Abidjan (Côte d'Ivoire) en vue de comparer au bout de 24 mois deux stratégies d'ITP de traitement ARV à une stratégie de prise continue. L'essai ANRS Trivacan est mené en Côte d'Ivoire depuis fin 2002. (18) Il est réalisé chez des patients dont le taux de CD4, à l'inclusion est supérieur à 350 et la charge virale inférieure à 300 copies/ml. Les patients, tous sous traitement antirétroviral depuis au moins six mois, ont été randomisés en trois groupes. (Annexe III)

- Le premier reçoit un traitement antirétroviral en continu.
- Le second groupe de patients est traité en fonction du niveau des CD4 « interruptions guidées par le CD4 » : le traitement est d'abord interrompu et le reste tant que le taux de CD4 est supérieur à 250. S'il passe au-dessous de ce seuil, le traitement est à nouveau introduit. Si le taux de CD4 remonte au-delà de 350, on interrompt à nouveau le traitement.
- Le troisième groupe voit son traitement interrompu pendant deux mois puis réintroduit pendant 4 mois, et ce de façon répétée.

Les investigations biologiques de l'ensemble des projets PAC-CI sont réalisées au Centre de Diagnostic et de Recherches sur le SIDA (CeDRoS) situé au CHU de Treichville, au CIRBA ou en partenariat avec des laboratoires de référence Français (Pr C. Rouzioux, Hôpital Necker, Paris et Pr H. Fleury, CHU de Bordeaux).

Le comité indépendant de l'essai a recommandé en octobre 2005 l'interruption du bras « interruptions guidées par les CD4 ». Le taux de morbidité sévère y est en effet deux fois et demi plus élevé que dans le bras « traitement continu », en raison principalement d'infections bactériennes invasives. Les deux autres bras de l'essai ont été arrêtés en mars 2007.

Cet essai clinique, qui s'inscrit dans la prise en charge médicale des PVVIH s'est effectué au sein de cinq structures d'accueil :

1. L'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil (USAC)

L'Unité de Soins Ambulatoires et de Conseil est un centre de santé autonome intégré dans le CHU de Treichville et spécialisé dans la prise en charge des personnes infectées par le VIH. Ce centre a pendant longtemps été le centre de référence pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH.

Ce centre est composé d'un service ambulatoire qui assure une activité de dépistage, de suivi et de prévention vis-à-vis du VIH/SIDA, et d'un service d'observation pour la prise en charge des maladies opportunistes qui nécessitent une hospitalisation de jour, ainsi que d'une pharmacie.

2. Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT)

Le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville prend en charge toutes les maladies infectieuses qu'elles soient liées au VIH ou non (infections opportunistes, tétanos, syndromes méningés, tuberculose...).

Il est doté :

- D'un service de consultation pour les consultations en ambulatoire (prescription d'ARV pour la plupart) et celles en vue d'une hospitalisation (constitution d'un dossier d'hospitalisation),
- D'un service d'hospitalisation
- D'une pharmacie approvisionnée en anti-rétroviraux essentiellement et en antibiotiques.

3. Le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS)

Le Centre National de Transfusion Sanguine intègre, outre le centre de transfusion sanguine, le centre médical de suivi des donneurs de sang.

Ce centre assure la prise en charge des patients séroconvertisseurs ayant participé au projet PRIMOCI, les patients participant au projet TRIVACAN et, depuis le 18 mai 2006, il accueille également des patients dont la prise en charge est subventionnée par le réseau ACONDA. Le projet PRIMOCI est une cohorte de séroconvertisseurs à date de contamination connue qui s'est déroulée de 1997 à 2005. Il incluait 254 patients qui sont aujourd'hui pris en charge dans le PNPEC.

4. Le Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA)

Le Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan, créé en 1997, regroupe plusieurs activités :

- Le département de la clinique pour la prise en charge des patients VIH+
- Un laboratoire de diagnostic pour le suivi biologique des patients
- Un laboratoire de recherche
- La formation / sensibilisation au VIH/SIDA.

L'activité clinique correspond au suivi médical et psychosocial, au conseil pour le dépistage, à la délivrance de traitements (antirétroviraux et infections opportunistes).

Le CIRBA est reconnu comme un cabinet de formation agréé par le Fonds de Développement de la Formation Professionnelle (FDFP). Depuis 1998, ce département est chargé de la formation à la prévention du SIDA sur le lieu de travail et de la mise en place de nouveaux outils de communication. Le but principal étant d'amener les entreprises à former leur personnel sur le VIH/SIDA à travers la formation d'un noyau de salariés représentatifs de chaque catégorie de travailleurs. Ces personnes, appelés « relais », ont pour mission de former à leur tour les autres salariés de l'entreprise à la prévention et à la sensibilisation au dépistage et à la prise en charge du VIH/SIDA.

Ainsi, les personnels de la Police, la Gendarmerie, la Marine Nationale et de plusieurs entreprises privées ont déjà été sensibilisés et des comités SIDA ont été installés au sein des entreprises.

5. Le Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation (CEPREF)

Le CEPREF est implanté au sein de la Formation Sanitaire urbaine (FSU) de Yopougon-Attie, Yopougon étant le quartier le plus important d'Abidjan en terme de population. C'est le centre de référence du réseau ACONDA pour la prise en charge des adultes infectés par le VIH SIDA.

Ce centre a débuté ses activités par des projets de recherche. Il a notamment accueilli l'essai COTRIMO-CI, de 1996 à 1998, qui a mis en évidence l'efficacité précoce de la prophylaxie par le cotrimoxazole chez les adultes infectés par le VIH-1(18), puis l'essai COTRAME qui a pris le relais de cette cohorte jusqu'en 2004 et prouvé la bonne tolérance du cotrimoxazole à long terme d'une part, l'efficacité et la faisabilité des traitement antirétroviraux dans un centre de soins extra-hospitalier d'autre part ; par ailleurs, cet essai a également décrit avec précision les maladies opportunistes continuant à survenir malgré le traitement antirétroviral(19).

C'est en mai 2004 que le CEPREF Adultes ouvre ses portes de manière opérationnelle pour prendre en charge les personnes infectées par le VIH, suivi du CEPREF Enfants qui est accrédité à délivrer des ARV dès août 2004.

La Prévention de la Transmission Mère Enfant (PTME) est réalisée depuis mars 2005 pour les femmes initialement suivies au CEPREF et découvrant une grossesse, ou en partenariat avec la maternité de la FSU qui adresse les femmes enceintes pour une mise sous traitement antirétroviral selon la procédure à suivre.

L'essai TRIVACAN se déroule au CEPREF Adultes qui reçoit en moyenne 115 patients par jour.

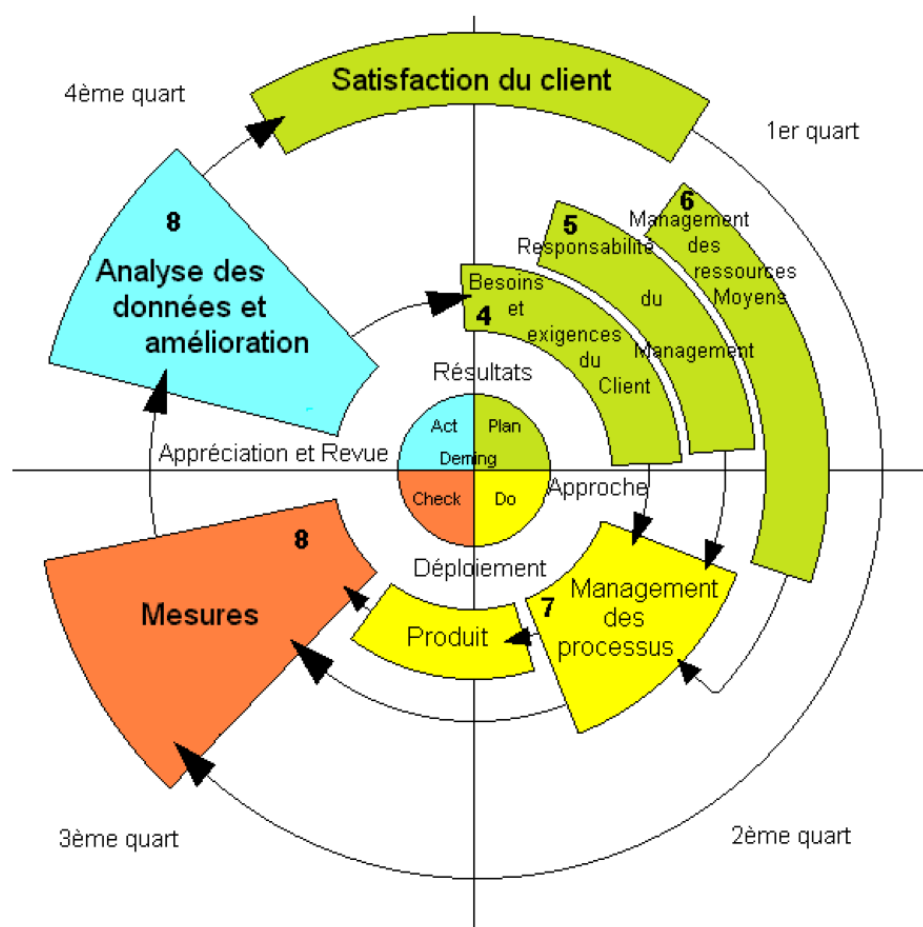
METHODES

V. MÉTHODES

La méthode consiste à *identifier* les sous-ensembles constituant le processus d'élaboration de l'essai. Il s'agit de *suivre* préalablement les processus sur ces sous-ensembles et l'ensemble de l'étude. Ce travail d'identification accompli, il convient de *hiérarchiser* ces processus selon les acteurs concernés. La mise en oeuvre de la méthode commence par une parfaite définition du champ de l'action envisagé. C'est en fait une définition complète qu'il faut envisager, depuis la définition et l'application attendu des recommandations internationales ou des procédures opératoires standardisées (POS), jusqu'à la structure détaillée du processus, dans ses sous-ensembles et spécificités propres.

Bien évidemment, ce type de démarche ne présente pas des POS à imposer pour toutes les études menées dans les pays du sud. Cet ouvrage n'est qu'un premier pas dans un projet ambitieux.

La norme selon l'approche processus, en comparaison avec la roue de Deming et la logique RADAR de l'EFQM, peut se représenter selon le schéma ci-dessous.



Cet ouvrage représente une évaluation des cinq centres impliqués pour l'essai clinique Trivacan à Abidjan. Elle sera effectuée dans le cadre du stage Master 2 Santé Publique Internationale (16 avril – 15 juin 2007) selon les étapes suivantes :

- i. L'élaboration d'une liste d'indicateurs de qualité. (Annexe II). Ces indicateurs sont une réflexion pour formaliser la démarche qualité pour les recherches menées en Afrique. A cause de l'absence des réglementations juridiques pour la recherche biomédicale dans la plupart des PVD, on a conçu la nécessité de couvrir -à travers ces indicateurs- la totalité des étapes des études en recherches cliniques. Cela en se référant aux indicateurs de l'AC5, aux recommandations internationales et aux expériences des chercheurs locaux.

Nos indicateurs veillent sur trois points :

A. La conformité réglementaire :

▪ Le Comité d'éthique :

Le comité d'éthique ou de protection de la personne donne son appréciation sur l'acceptabilité de l'essai et de ses amendements pour les patients qui y participeront. Les comités d'éthique peuvent être créés sous l'égide des autorités sanitaires nationales ou locales, des conseils nationaux de la recherche médicale ou autres instances représentatives au plan national. (12) En Côte d'Ivoire, le docteur Colibaly Issa-Malik est le président du Comité National d'Etique des Sciences de la vie et de la Santé (CNSVS).

▪ Le consentement éclairé :

Du code de Nuremberg aux versions successives et remaniées de la Déclaration d'Helsinki, l'obligation de recueillir le consentement du sujet représente la clef de voûte des déclarations et codes internationaux régissant toute recherche biomédicale.(20) Il représente la décision de participer à une recherche prise par un individu capable qui a reçu l'information nécessaire, qui l'a bien comprise et qui, après l'avoir examinée, est arrivé à une décision sans avoir subi une pression, une influence ou une incitation indue, ou une intimidation.(12) Le médecin qui a recueilli le consentement signe également pour éviter toute contestation sur le contenu de l'information donnée. Et si un sujet ou son représentant légal sont incapables de lire, un témoin impartial doit être présent durant toute la discussion entourant le consentement éclairé.(17)

▪ Les Evénements Indésirables Graves (EIG) :

La déclaration des événements indésirables graves (EIG) suit un parcours qui va du clinicien au centre de gestion puis à l'ANRS (promoteur). Ce processus est essentiel pour la sécurité des patients, car lui seul permet de mieux documenter des accidents rares déjà connus et surtout de découvrir des faits nouveaux. (10) La définition des EIG et le délai de déclaration sont présentés dans le protocole de l'étude.

B. La qualité de conduite de l'étude

Cette catégorie d'indicateurs vise à évaluer le déroulement de l'étude depuis la phase d'inclusion jusqu'à la sortie de l'essai.

L'accès aux documents sources pose le problème de la confidentialité des données médicales nominatives. Il faut tenir compte de la réglementation variable selon les pays et les établissements. Il est important

de considérer que le personnel de recherche est soumis aux règles de confidentialité du secret professionnel. En particulier s'il emmène des photocopies de documents, celles-ci doivent être anonymisées. Une vérification de la conformité au protocole du cahier d'observation rempli :

- Le respect des critères de sélection
- Le respect de la chronologie de visites protocolaires et d'examens biologiques
- La conformité aux options prévues dans le protocole
- Le suivi correct des événements indésirables
- Les conditions de sortie de l'essai

C. Le circuit du médicament de l'étude

La qualité des résultats d'un essai dépend de celle du médicament et de son utilisation. Un circuit faible de distribution et de dispensions, et des instructions compréhensibles données au patient permettent de limiter le risque de confusion, de sur ou sous dosage, d'arrêt de traitement inopportun, ou d'utilisation d'un médicament périmé.(21)

- ii. Une réunion avec les chercheurs et les acteurs locaux pour présenter et discuter le projet d'élaboration d'indicateurs de qualité. De même pour discuter l'application de cette évaluation sur les cinq centres impliqués pour Trivacan.
- iii. Le recueil des informations sera par :
 1. Observation directe des locaux
 2. Vérification des consentements
 3. Le cahier d'observation
 4. Requêtes sur la base de données de l'étude
 5. Rencontres avec les acteurs locaux et les représentants du promoteur (ANRS)

Des requêtes réalisées sur le logiciel « Microsoft Office Access 2003 » pour vérifier la complétude de suivi de l'étude. Ces requêtes visent à identifier les défaillances afin de proposer des actions correctives. L'idée de « criticité » correspond à une définition précise de l'effet de défaillance, de son niveau de gravité, de sa fréquence d'occurrence et de son niveau de prévision.

RESULTATS ATTENDUS

VI. RÉSULTATS ATTENDUS

Il s'agit de mettre en place un outil d'évaluation permettant une approche, la plus objective possible de la performance d'une étude ou d'un centre de méthodologie et de gestion (CMG), eu égard à des objectifs assignés. Cette démarche s'inscrit dans un contexte d'aide à la décision ou dans un contexte d'obligation administrative. Cette pratique permet de mettre en évidence des standards prévisibles rendant ainsi le dépouillement plus aisé.

L'élaboration d'une liste d'indicateurs de respect de bonnes pratiques cliniques adaptées pour les sites de recherches cliniques africain est le premier porté attendu. En deuxième lieu évaluer la pertinence de ces indicateurs et voir un mode de calcul standardisé. Cela va être analysé d'après le résultat de l'application de ces indicateurs à l'étude Trivacan.

CONCLUSION ET DISCUSSION

VII. CONCLUSION ET DISCUSSION

Aucune recherche ne pourrait être menée sans le respect d'un certain nombre de règles et de devoirs inhérents au métier de chercheur. Ces règles et ces devoirs répondent à des exigences particulières lorsqu'elles sont effectuées dans le cadre d'un établissement public, pour engager au bien commun. Elles constituent la déontologie de l'établissement. Les chercheurs rencontrent dans leur pratique des questions qui peuvent mettre en jeu, au-delà de la déontologie. Ces questions peuvent être dites « éthiques ». Les chercheurs peuvent en particulier avoir à affronter des conflits de valeurs du fait qu'ils mènent leurs recherches dans des pays de cultures différentes.

Nous sommes sur une piste de pilotage d'un projet ambitieux. Le simple fait d'élaborer des indicateurs de qualité pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains ne suffira pas à répondre à toutes les interrogations que peuvent susciter beaucoup de recherches. Ces indicateurs ont au moins le mérite d'appeler l'attention des promoteurs, des investigateurs et des comités d'éthique sur la nécessité de peser soigneusement les conséquences éthiques et de bonne pratique des protocoles de recherche et de leurs mise en œuvre. De même d'encourager l'adhésion à des standards éthiques et scientifiques de haut niveau dans la recherche biomédicale en Afrique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

IX. ANNEXES :

Annexe I

Les Indicateurs de Qualité des sites investigateurs d'essais cliniques de l'ANRS

Groupe de travail pour l' AC5

(Liste établie 22/03/2006)

- Conformité réglementaire
 1. Proportion de patients ayant un consentement conforme
 2. Proportion d'évènements indésirables graves (EIG) correctement déclarés
- Conduite de l'essai (en cours d'essai)
 3. Proportion de patients inclus ayant respecté les critères d'éligibilité
 4. Proportion de patients avec une fin de suivi correct
 5. Proportion de patients ayant effectué correctement tous les suivis
 6. Proportion de suivis effectués par rapport au nombre de suivis théoriques
 7. Proportion de fiches reçues par le CMG dans un délai inférieur ou égal à 30 jours
- Conduite de l'essai (en fin d'essai)
 8. Proportion de patients sans valeur manquante pour le critère de jugement principal
 9. Proportion de patients randomisés/inclus intégrés dans l'analyse

Annexe II

Indicateurs de Qualité sites ANRS dans les PVD

(Version 26 mars 2007)

I. Respect des conformités réglementaires :

A. Comité d'éthique de l'étude

A. Un comité d'éthique pour l'étude (oui – non) []

B. Si oui :

- avis favorable définitif (oui/non) []

Si oui :

- date de l'avis < 1ère inclusion (oui/non) []

- avis avec réserve pris en compte (oui/non) []

Si non :

- absence de soumission à un comité []

- absence d'avis []

- avis défavorable []

- avis avec réserve qui n'est pas pris en compte []

B. Concernant les consentements :

1. Nombre de consentements :

a) Présence du consentement dans le classeur des consentements []

b) Identifiant du médecin []

c) Nom et signature du patient []

d) Date de la signature (présente, visible, avant la date d'inclusion) []

Nombre de consentements ayant les 4 critères

Proportion de patients avec un consentement conforme : %

Numérateur : Nombre de patients inclus pour lesquels le consentement de participation à l'étude est conforme

Dénominateur : la totalité des patients inclus pour l'étude

2. Contenu de la notice d'information (consentement)

i. Le patient reçoit les informations suivantes :

A. Concernant la participation du **patient** dans l'essai :

1. Volontariat []

2. les critères d'inclusions []

3. sa liberté de refuser []

4. sa liberté de mettre fin à sa participation en tout moment sans pénalité

[]

5. Gratification []

Nature []

Quantité []

6. avoir accès sur demande à ses données

(Sauf si le comité d'éthique a autorisé la non divulgation) []

Explication des raisons []

7. le respect de la confidentialité de ses données []

(Anonymat et non divulgation)

8. Le respect de sa vie privée tout au long de l'étude []
(Explication du système de relance)

B. Concernant l'étude :

1. objectif de recherche et justification []
2. Modalités de recherche : (double insu, randomisation, comparatif, placebo, ...) []
Mentionnées []
En terme compréhensible []
3. durée de l'étude []
4. nombre de visites ou actes supplémentaires invasifs []
Leur fréquence []
5. possibilité d'un arrêt anticipé de l'essai []
6. A la fin de l'étude il sera informé des conclusions généraux et personnel []
7. présence des risques []
Leur nature []
8. condition de sortie de l'essai []

C. Concernant les mentions légales et recours

1. les limites juridiques []
Les conséquences éventuelles de violations de la confidentialité []
2. Les utilisations possibles directes ou secondaires : du dossier médical du sujet et []
de ses spécimens biologiques prélevés []
3. le traitement sera dispensé gratuitement pour certains types spécifiés de préjudices corporels liés à la recherche ou pour des complications liées à la recherche (nature, durée, et nom) []
4. Le nom de l'organisme qui indemniserà le sujet ou la famille ou les personnes à la charge du sujet pour toute invalidité ou tout décès résultant de pareils préjudices corporels []

D. Conduite du promoteur et de l'investigateur dans l'étude

1. Les promoteurs de la recherche, []
L'établissement dont relèvent les investigateurs et []
la nature et les sources du financement de la recherche []
 2. la responsabilité de l'investigateur en matière de prestations médicales à dispenser au participant []
 3. qu'un comité d'éthique a approuvé ou autorisé le protocole de recherche []
- ii. Procédure de la rédaction: vérifier par assistants sociaux? (oui/non)[]
- iii. Fréquence d'inclusion :

1. Nombre de nouveau cas inclus par assistant social par jour
Distribution d'inclusion par assistant social par jour (à calculer)
2. Délais entre la date de pré-inclusion et inclusion.
(pour chaque patient ou un échantillon ?)
3. Proportion de patients pré-inclus puis non inclus par rapport aux pré-inclus
Numérateur : nombre de patients pré-inclus puis non-inclus
Dénominateur : nombre de patients pré-inclus

C. Concernant la déclaration des événements indésirables graves (EIG) :

1. Proportion d'EIG déclarés au promoteur et constaté dans les fiches de suivi
Définition local d'un EIG :
Numérateur : EIG déclaré au promoteur
Dénominateur : EIG constaté dans les fiches de suivi
[Tirage au sort ? totalité ?]
2. Parmi ceux qui sont déclaré ; la proportion de fiches avec des données manquantes.
Numérateur : nombre de fiche EIG déclaré avec données manquantes
Dénominateur : nombre total de EIG déclaré au promoteur
3. Proportion d'EIG déclarés après le délai imparti aux investigateurs
Numérateur : nombre d'EIG déclarés après le délai
Dénominateur : nombre total d'EIG déclarés au promoteur
4. Gestion des EIG par le promoteur

II. Qualité de conduite de l'étude :

1. Confidentialité des données :
 - a. Anonymisation :
 - Base informatique :
 - Nombre de personnes détenant la clef de décryptage []
 - Nombre de table avec des informations personnelles []
 - Nombre de table cryptée []
 - Registre papier :
 - nombre total de registre []
 - nombre de registre gardé sous clef []
 - nombre des sorties du centre avec :
 - le nom de l'essai (oui/non) et combien [] []
 - le nom du patient (oui/non) et combien [] []
 - les deux en simultané (oui/non) et combien [] []
 - b. Règlement intérieur :
 - Présence de procédure et vérification de trace :
Présence de formulaire d'engagement de confidentialité pour le personnel extérieur à l'équipe []
2. Complétude de suivi de l'étude :
 - A. Complétude des variables de référence/ Qualité des données :
 - sexe :
Manquante (%)
Aberrante (%)
 - date de naissance :

- Manquantes (%)
 - Aberrantes (%)
 - ou age :
 - Manquantes (%)
 - Aberrantes (%)
 - B. Proportion de patients perdus de vue pour le statut vital
 - Numérateur : nombre de patients perdus de vue pour le statut vital
 - Dénominateur : nombre total de patients randomisés
 - C. Complétude des rendez vous programmés :
 - a. Proportion de visites mensuelles effectuées
 - Numérateur : nombre de visites mensuelles effectuées
 - Dénominateur : nombre de visites prévues
 - b. Examens biologiques protocolaires (CD4) (par patient ? par centre ? pour l'étude ?)
 - Examens effectués :
 - Proportion d'examens effectués :
 - Numérateur : nombre d'examens protocolaires effectués
 - Dénominateur : nombre total d'examens protocolaires prévus
 - Proportion d'examens avec valeurs manquantes :
 - Numérateur : nombre d'examens avec au moins une valeur manquante
 - Dénominateur : nombre d'examens protocolaires effectués
 - D. Proportion de patients avec au moins une valeur manquante ou aberrante pour le critère de jugement principal
 - Numérateur : nombre de patients avec au moins une valeur manquante ou aberrante pour le critère de jugement principal
 - Dénominateur : nombre total de patients randomisés
3. Respect des procédures :
- A. Proportion de patient inclus ayant au moins un des critères d'éligibilité non respecté sans dérogation
 - Numérateur : nombre de patient inclus ayant au moins un des critères d'éligibilité non respecté sans dérogation
 - Dénominateur : nombre total de patients inclus pour l'étude
 - B. Proportion de patients randomisés/inclus exclus de l'analyse (intention de traiter)
 - Numérateur : nombre de patients randomisés/inclus exclus de l'analyse
 - Dénominateur : nombre total de patients inclus pour l'essai
 - C. Relance des patients (randomisés) :
 - a. Procédure (oui/non) []
 - b. Délai de relance défini (oui/non) []
 - c. Si oui, à la date de l'audit, proportion de patient en retard et relancé
 - Numérateur : à la date de l'audit le nombre de patient en retard de relance
 - Dénominateur : nombre total de patients randomisés
 - d. Si non, à la date de l'audit, proportion de personne en retard depuis un cycle et demi
 - Numérateur : nombre de patient à la date de l'audit, en retard depuis un cycle et demi

Dénominateur : nombre total de patients randomisés

4. Gestion de la base informatique :
Niveau de la sécurité sur le transfert et la sauvegarde des données
- Système de sauvegarde :
 - Rythme de la saisie (saisi par lapse de temps)
 - Fréquence de sauvegarde (mensuel ?)
 - Nombre de versions gardées
 - Mis à jour de la base (base qui évolue dans le temps/séquence de versions)
 - Circuit de données :
 - Niveau de sécurité du circuit des données :
 - Mail, []
 - Mail codé, []
 - Serveur ftp non gérée par informaticien, []
 - Serveur ftp gérée par informaticien []
5. Condition de sortie de l'essai :
- a. Proportion de patient suivi selon la durée indiquée dans le consentement
Numérateur : nombre de patient suivi selon la durée indiquée dans le consentement
Dénominateur : nombre de patients inclus
- b. Sortie préparer de l'essai
Patient prévu, (oui/non) []
Plaidoyer auprès du ministère de la santé pour l'insertion dans un programme de prise en charge (oui/non) []
6. Nombre total de patient inclus correspond au prévision d'inclusion (oui/non) []
7. Le rythme d'inclusion est selon le calendrier prévisionnel (nombre et temps) []
Temps d'inclusion a dépassé de : (écart au dessus)
8. Suspicion de non respect de la prise en charge selon indiquer dans le consentement (oui/non) []
9. Modification substantielle du protocole :
- Définition: Changement de procédure d'examen invasif (geste et fréquence),
Changement de stratégie de traitement,
Changement de la durée de suivi,
Autre type de changement ayant un rapport bénéfice risque (remboursement, ...)
 - Nombre de modification substantielle :
 - Nombre soumit au CE :
 - Nombre qui a fait objet d'un changement du consentement :

III. Circuit du médicament

- a) Etiquetage :

Reconditionnement (oui/non)

Fait (oui/non)

Si oui, respect des recommandations (nom du promoteur, les contres étiquettes collées dans les cahiers d'observation des sujets ou les numéros copiés)

b) Stockage

Présence de formulaire d'expédition

Colis reçu intact contenant le produit en bon état

Température et autres conditions vérifier

c) Rupture du stock

1. Nombre de boîte de médicament reçu par mois par rapport aux prestations prévues

2. Proportion de médicaments prescrits par rapport à la quantité remise au patient

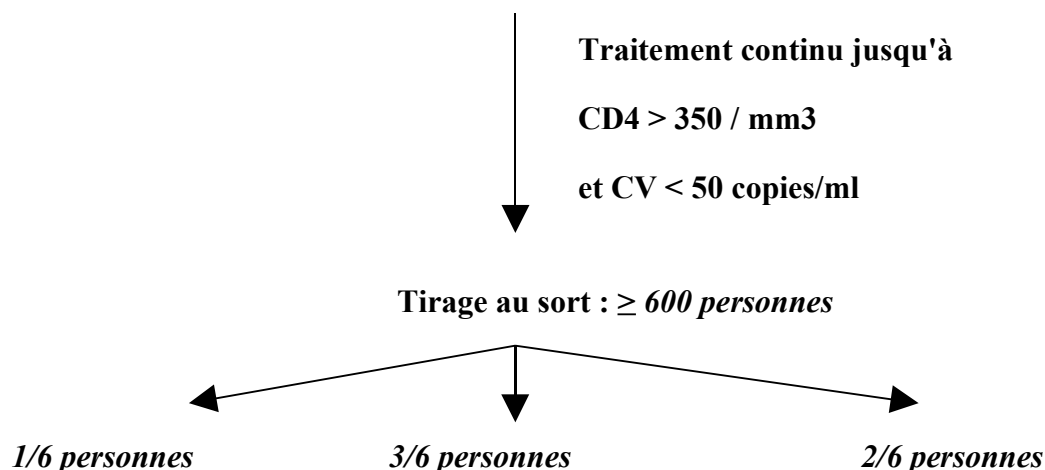
IV. Laboratoire biologique

- Indicateurs de suspicion de mauvaise qualité des résultats des examens biologiques.

Annexe III
Schéma de l'essai TRIVACAN
d'interruptions thérapeutiques programmées (ITP) d'antirétroviraux à Abidjan, Côte
d'Ivoire, 2001-2004

Inclusion dans la cohorte : **840 personnes**
150 < CD4/mm³ < 350 / mm³ OU 12.5% < CD4/mm³ < 20%

AZT-3TC-Efavirenz ou AZT-3TC-Ritonavir-Indinavir



Traitement en cours au moment de la randomisation poursuivi de façon :

Continue

Avec ITP
cycles fixes

Avec ITP
cycles adaptés

Arrêt 2 mois

Arrêt de durée non fixée

↓ **Traitement**
4 mois

↓ **Reprise si**
CD4 < 250/mm³

↓ **Arrêt 2 mois**

↓ **Nouvel arrêt possible si**
CD4 > 350/mm³

↓ **Traitement**
4 mois

↓ **Arrêt 2 mois**

↓ **Reprise si**
CD4 < 250/mm³

Etc.....

Passage définitif en traitement continu si :

- CD4 < 200 /mm³
- Grossesse
- Affection liée au VIH cliniquement préoccupante
- Nécessité clinique d'utiliser la névirapine ou l'abacavir

Passage définitif en traitement continu si : dégradation immunologique et/ou clinique rapide lors d'une interruption