



**Université Senghor**

Université internationale de langue française  
au service du développement africain

Opérateur direct de la Francophonie

# **DÉCLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES LORS DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES SUR LE VIH/SIDA DANS LES PAYS A RESSOURCES LIMITEES : Cas de l'essai ANRS 12136 « Temprano » à Abidjan (Côte d'Ivoire)**

présenté par

**Kévin Sylvestre YOHO**

pour l'obtention du Master en Développement de l'Université Senghor

Département Santé

Spécialité Santé Internationale

le 18 avril 2011

Devant le jury composé de :

Christian MESENGE Président

Directeur du Département Santé - Université Senghor

Alpha DIALLO Examineur

Chef service vigilance des essais - ANRS

Sani KOZMAN Examineur

Consultant international ONUAIDS et Directeur d'ONG

## Remerciements

« Que peut une graine seule dans la nature ?

Sans le vent pour l'emporter sur une bonne terre et la pluie pour la nourrir, elle ne deviendra jamais un plant encore moins un arbre.

Seul sans soutien ni aide, cette graine échouera sur un rocher ou dans un désert loin des terres fertiles, des cours d'eau et des saisons pluvieuses ...

Vous avez à un moment donné, joué le rôle qu'il a fallu pour m'aider à arriver à produire ce travail ! Mais surtout à vivre heureux durant ces quelques années. »

Je remercie Dr Christian MESENGE, Directeur de Département et son assistante Mme Alice MOUNIR pour la bienveillante attention durant ces deux années d'études.

A Pr Anne-Marie MOULIN et aux enseignants de l'Université Senghor, je dis ma gratitude et toute ma reconnaissance pour la qualité de la formation reçue

Je remercie Dr Brigitte BAZIN et Dr Apha DIALLO ainsi que tout le personnel de l'ANRS (services pharmacovigilance, Hépatites virales et service pays en développement) à Paris

Je remercie Pr Xavier ANGLARET, Dr DANIEL, Dr MOH, Dr BADJE, Dr N'TAKPE, Dr COFFIE ainsi que les responsables et toute l'équipe du site ANRS d'Abidjan (PACCI)

Je remercie le Ministre de la santé de la Côte d'Ivoire, les directions et services dudit ministère

Je remercie son Excellence Monsieur l'Ambassadeur de la Côte d'Ivoire en Egypte et ses Collaborateurs (M YOHO)

Je remercie nos parrains Pr GOZE Béné (Université Sherbrook) et M Jean Louis EKRA (Afreximbank)

Je remercie mes amis et frères de la communauté ivoirienne

Je remercie mes collègues du Département santé ainsi que tous les étudiants de la XIIème promotion.

Je remercie également Dr MINA, Dr DALI, M. MOZOU et tous les anciens de Senghor.

## **Dédicace**

A ma fiancée

Adé ô Adé, Adé Kouassi N'Gô Adé tui, tui tui !

Ce travail est aussi le tien et je voudrais à travers ce travail qui t'es spécialement dédié, te dire toute ma reconnaissance pour ton soutien, ta patience et ton amour.

A mon fils Ethan Melvin Péniel

L'ange est arrivé et ton père a été absent tes deux premières années de vie, parti au pied des pyramides pour ce travail, tout cela pour toi.

A ma Maman

Merci, Toi qui a toujours cru en moi et m'a toujours soutenu, je te dédie ce travail.

Une pensée pour tout le peuple Ivoirien, courage pendant ces moments difficiles.

## Résumé

Les essais de stratégies thérapeutiques sont des études comparatives visant à définir avec précision l'apport d'un médicament, d'une technique de radiothérapie, d'une modalité chirurgicale dans la stratégie de traitements d'une pathologie donnée. Afin d'éviter les aléas liés aux événements indésirables qui ont jalonné l'histoire des essais cliniques et du monde des médicaments, les instances internationales de la santé se sont accordées sur un cadre institutionnel et réglementaire, dans le respect de l'éthique et des bonnes pratiques cliniques devant régir la pratique de la recherche clinique et garantir la qualité des essais cliniques dans le monde. Parmi les indicateurs de qualité des essais cliniques, figurent la déclaration et le suivi des événements indésirables graves.

La déclaration des événements indésirables lors des essais cliniques dans les pays à ressources limitées suit-elle les recommandations en matière de bonnes pratiques cliniques et de qualité des essais cliniques?

Cette problématique se pose dans les pays à ressources limitées où la pratique des essais thérapeutiques sur les antirétroviraux tend à se développer, dans un contexte d'absence ou d'insuffisances de réglementations locales.

Notre étude a porté sur le circuit des événements indésirables lors de l'essai Temprano à Abidjan, avec comme objectif majeur de contribuer à l'amélioration de la déclaration des événements indésirables lors des essais cliniques dans les pays à ressources limitées. Elle a consisté en une évaluation de la pratique par l'observation sur le terrain, de mai à août 2010.

L'essai ANRS 12136 «Temprano» est un essai de stratégie thérapeutique sur les antirétroviraux, conduit par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), et bénéficie de l'expérience des pays développés dans la conduite des essais cliniques et le respect des bonnes pratiques cliniques. Cet essai adapte les pratiques du Nord en matière de gestion des événements indésirables lors d'un essai de stratégie thérapeutique dans les pays à ressources limitées en prenant en compte des réalités locales pour faire évoluer les traitements antirétroviraux. Toutefois, une plus grande implication des malades dans l'activité de déclaration, la mise en place d'une unité de pharmacovigilance sur le site ANRS d'Abidjan (PACCI) et la conception d'outils (grilles) d'évaluation du circuit de déclaration pourrait aider à de meilleures déclarations d'effets indésirables graves et inattendus.

## Mot-clefs

Évènements indésirables graves – Pays à ressources limitées – pharmacovigilance – Essais thérapeutiques – VIH/Sida – ANRS – essai Temprano

## **Abstract**

The trial of therapeutic strategies are part of clinical trial which aim to compare with precision a treatment, an radiology technical, an surgical treatment in a sickness strategy of treatment.

To avoid the difficulties because of adverse effect which have been observed in the history of clinical trials and in the pharmaceutical world, the international health authorities have put in place the institutional and regulatory framework to govern the practice of research and ensure the quality of clinical trials in the respect of ethic and clinical good practice to human research and quality of clinical trials.

Among the quality indicators of clinical trial, the reporting and monitoring of adverse event occupy an important place.

The reporting of adverse event during clinical trial in low income countries, it follows international guidelines on good clinical practice and quality of clinical trials?

This question is particularly important in low income country, where the developing of HAART clinical trial is growing, and the pharmacovigilance procedures are insufficient or inexistent.

Our study aim contributes to improve the reporting of adverse events at clinical trial in low income country. This study's evaluated reporting practice by observation during three months (May to august 2010).

The trial Temprano, a trial of therapeutic strategy, is conducting by ANRS (French National Agency for Research on Aids and viral Hepatitis), and benefit of developing country experience in the research clinical trial.

This trial's transposing the European practice in reporting of adverse event to the low income country, and respects the local realities to the HAART success.

Also an implication of patient in this reporting activity, an office of pharmacovigilance in PACCI and a standard railing of evaluation will contribute to best adverse event reporting.

## **Key-words**

Adverse event – low income countries – pharmacovivillance – clinical trial – HIV/Aids – ANRS-Temprano trial.

## Liste des acronymes et abréviations utilisés

- AFSSAPS Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AKT Centre de santé d'AnonKouakouté
- AMM Autorisation de Mise sur le Marché
- ANRS Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales
- AP-PH Association Publique des Hôpitaux de Paris
- ARV Antirétroviraux
- CEDRES Centre de Diagnostic et de Recherche sur le Sida
- CEPREF Centre de Prise en Charge et de Formation
- CIRBA Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan
- CSP Code de Santé Publique
- DCI Denomination Commune International
- EC Essai Clinique
- EIG Évènements Indésirables Graves
- FDA Food and Drug Administration
- FNCLCC Fédération Nationale du Cancer et de Lutte Contre le Cancer
- HGA Hôpital Général d'Abobo
- Inserm Institut National de Santé et de Recherche Médicale
- LPA La Pierre Angulaire (centre de santé)
- MEC Moniteur d'Étude Clinique
- MSHP Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique
- OMS Organisation Mondiale de la Santé
- ONUSIDA Programme commun des Nations Unies sur le SIDA
- PV Pharmacovigilance
- PVVIH Personnes Vivant avec le VIH
- RAS Rapport Annuel de Sécurité
- SMIT Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
- TAR Traitement Antirétroviral
- TEC Technicien d'Étude Clinique
- UNICEF Fonds des Nations unies pour l'enfance
- USAC Unité de Soins et de Conseil Ambulatoires
- VIH Virus de l'Immuno-déficience Humaine
- WHO World Health Organization

## Table des matières

Remerciements.....	i
Mot-clefs .....	iii
Abstract.....	iv
Key-words.....	iv
Liste des acronymes et abréviations utilisés .....	v
Table des matières .....	1
Introduction .....	3
1.1    Problématique .....	4
1.2    Question de recherche .....	7
1.3    Hypothèse de recherche : .....	8
1.4    Cadre conceptuel : .....	8
2    Objectifs .....	8
2.1    Général.....	8
2.2    Spécifiques.....	9
3    Méthodologie.....	9
3.1    Type d'étude.....	9
3.2    Cadre.....	9
3.2.1    Le Service pharmacovigilance (ou vigilance des essais) de l'ANRS à Paris.....	9
3.2.2    Le Programme national/ANRS/Coopération française - Côte d'Ivoire (PAC-CI) .....	12
3.2.3    L'Université Senghor d'Alexandrie .....	15
3.3    Durée.....	15
3.4    Travail de terrain.....	15
3.4.1    Formation sur la Pharmacovigilance au service de pharmacovigilance de l'ANRS.....	16
3.4.2    Opérations cliniques et enquêtes sur le site ANRS d'Abidjan (PACCI) .....	16
3.5    Variables .....	17
4    Encadrement législatif et réglementaire de la Pharmacovigilance .....	17
4.1    Règles internationales .....	17
4.2    Organisation de la Pharmacovigilance en France .....	18
4.3    Organisation du système de pharmacovigilance en Côte d'Ivoire .....	20
4.3.1    Cadre réglementaire et législatif.....	20
4.3.2    Structures de pharmacovigilance .....	20
4.3.3    Système d'information et organisation actuelle .....	21
5- Résultats .....	23

6-	Discussion.....	33
6.1.	Contexte Ivoirien.....	33
6.2.	Rôles du promoteur et de l'équipe Temprano dans la déclaration des EIG.....	33
6.3.	Activité de vigilance.....	34
6.4.	Essai Temprano et déclaration des EIG.....	34
6.5.	Implication des associations de malades.....	35
7.	Recommandations.....	36
7.1.	Autorités administratives et politiques de Côte d'Ivoire.....	36
7.2.	Promoteurs d'études cliniques et chercheurs (ANRS, équipe TEMPRANO, PACCI).....	36
7.3.	Centre d'investigation clinique (investigateurs locaux, assistants sociaux, TEC).....	36
7.4.	Associations de malades.....	36
8.	Conclusion.....	37
9.	Références bibliographiques.....	39
10.	Liste des figures.....	41
11.	Liste des Tableaux.....	41
12.	Annexes.....	43

## Introduction

Le VIH/Sida constitue un problème de santé publique dans le monde et plus particulièrement dans les pays à ressources limitées. L'avènement et l'accessibilité des thérapeutiques depuis quelques années contribuent à optimiser la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/Sida et à atténuer la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH.

Un engagement politique plus marqué et un soutien financier international mieux ciblé ont permis les progrès impressionnants enregistrés en Afrique subsaharienne, qui compte près des deux tiers des 33,4 millions d'infections à VIH estimées. D'après le rapport d'activités de l'OMS (OMS, 2009), plus de 4 millions de personnes avaient eu accès à une thérapie antirétrovirale dans les pays à revenu faible et intermédiaire à la fin de l'année 2008, soit une multiplication de leur nombre par 10 en cinq ans. A l'instar de plusieurs pays à ressources limitées, la Côte d'Ivoire bénéficie de l'initiative « 3 by 5 » et les traitements antirétroviraux sont accessibles. (OMS, 2004)

Cependant, les programmes nationaux de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/Sida rencontrent d'importantes difficultés du fait que la plupart des gens démarre le traitement trop tard, souvent en raison d'un diagnostic tardif de l'infection ; d'où des taux élevés de mortalité précoce et des maladies opportunistes associées fréquentes telle que la tuberculose, ce qui nuit aux améliorations spectaculaires obtenues pour étendre l'accès au traitement. Les traitements antirétroviraux ont comme particularité leur toxicité, avec la forte proportion des effets indésirables observés lors de leur prise, qui nuit à la bonne observance de ces traitements (Mamadjima, 2009) (OMS, 2004) (Carra, 2009).

Au moment où il est de plus en plus question de démarrer plus tôt le traitement antirétroviral, un essai de stratégie thérapeutique apparaît comme une démarche indispensable à une aide à la prise de décision dans le choix de la stratégie de traitement. L'essai ANRS 12136 « Temprano », objective la possibilité d'une mise sous traitement précoce comme nouvelle stratégie thérapeutique des personnes vivant avec le VIH/Sida, en appréciant sur une longue période aussi bien l'efficacité que la tolérance de différentes stratégies thérapeutiques.

La présente étude qui traite des déclarations d'événements indésirables graves lors de l'essai Temprano dans un pays à ressources limitées, s'inscrit dans la suite logique des études et travaux menés par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales (ANRS) sur la qualité des essais cliniques. L'intérêt de ce travail étant de mieux comprendre et apprécier le circuit des déclarations d'EIG lors des essais cliniques en Côte d'Ivoire à travers l'essai Temprano, et de susciter des réflexions sur une standardisation de la pratique de déclaration des EIG lors des essais cliniques.

## 1.1 Problématique

Le travail fait dans ce mémoire s'inscrit dans le cadre des critères de qualité applicables à un service de pharmacovigilance d'un promoteur institutionnel. Dès lors, il convient de faire une distinction entre un promoteur institutionnel et un promoteur industriel.

➤ promoteur institutionnel :

- Organisme ou personne ne poursuivant pas un but lucratif, on parle aussi de promoteur « non commercial » ou « académique »
- Organisme publique de recherche, université, établissement public de santé ou établissement de santé privé participant au service public hospitalier, ou de toute autre personne physique ou morale.

Exemple français : AP-HP, FNCLCC, Inserm, ANRS...

➤ promoteur industriel

S'inscrit dans le cadre de développement d'un produit de santé, en l'occurrence un médicament de la phase I à la phase III, avec une demande d'autorisation de mise sur le marché pour le produit développé.

L'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau produit médicamenteux ou d'un vaccin est conditionnée par la réalisation d'un ensemble de travaux précliniques (in vitro, expérimentation animale : toxicologie, carcinogénèse...) et cliniques (chez l'homme) pour démontrer une balance bénéfique (l'efficacité)/ risque (la tolérance) et la qualité du produit pharmaceutique.

Après les études précliniques, les études chez l'humain sont divisées en quatre (04) phases :

Phase I : Etude de tolérance biologique et clinique, de la toxicité, à différentes doses.

Phase II : Etude d'efficacité thérapeutique et recherche des doses optimales.

Phase III : Etude qui regroupe souvent plusieurs essais comparatifs pour apprécier l'effet thérapeutique et les effets indésirables à moyen terme. Cette phase débouche éventuellement sur une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Phase IV ou post-AMM : Etude permettant d'affiner les connaissances sur un médicament, de mieux préciser les modalités de son utilisation à plus long terme, de recueillir le plus d'informations possible sur la tolérance du produit, l'apparition d'une toxicité ou d'effets indésirables non identifiés préalablement. C'est la phase dite de pharmacovigilance et pharmaco-épidémiologie, elle correspond aux conditions habituelles de prescription.

Le profil de tolérance particulier des essais cliniques dû aux critères d'inclusion et de non inclusion, le nombre limité de participants et une étroite surveillance clinique et biologique, donne une bonne estimation des effets indésirables attendus mais seulement une première information sur ceux inattendus.

Les essais de stratégie thérapeutique sont des études comparatives visant à définir avec précision l'apport d'un médicament, d'une technique de radiothérapie, d'une modalité chirurgicale dans la stratégie de traitements d'une pathologie donnée.

Pendant longtemps, l'expérimentation clinique a parfois conduit à des erreurs ou aléas qui ont occasionné de nombreux incidents (ou accidents) entraînant de nombreux décès et autres invalidités, c'est le cas des effets indésirables observés dans le monde de la vaccinologie durant le siècle précédent la parution de l'ouvrage de WILSON « the hazard of immunization » en 1970. Parmi les dates correspondant à des événements importants qui ont marqué le monde en général, l'on retiendra notamment le drame de la thalidomide en 1961, responsable des dégâts dont l'ampleur en fait la catastrophe la plus notoire du vingtième siècle dans le domaine pharmaceutique. On estime entre 7 000 et 8 000 le nombre de victimes. Ce tranquillisant commercialisé en Europe en 1957, fut malheureusement utilisé durant la grossesse où il s'avéra très tératogène et fut retiré quatre ans plus tard (Biron, 1999). L'année 1971, fut marquée par la découverte d'événements indésirables sévères dus à diéthylstilboestrol (distilbène) chez les filles de femmes enceintes traitées pour le maintien de leur grossesse (Chippaux, 2004).

La connaissance de certains aléas a été freinée par toutes sortes de considérations dont le respect pour la science et la tolérance des hommes vis-à-vis des effets fâcheux qui survenaient. Le scandale de la thalidomide en 1961, a permis d'interpeler très vigoureusement les autorités sanitaires mondiales sur le caractère intolérable de ces erreurs qui étaient liées en partie aux produits pharmaceutiques. Cette prise de conscience s'est traduite depuis près d'un demi-siècle par un ensemble de textes législatifs et réglementaires pour mieux contrôler les essais cliniques, et la mise sur pied des structures nationales de pharmacovigilance.

Il convient de s'accorder sur des définitions. La pharmacovigilance se définit comme la science de la compréhension, de l'évaluation et de la prévention des risques d'effets indésirables. (OMS, 2004)

➤ Un événement indésirable désigne toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un produit de santé. Cette manifestation n'est pas nécessairement liée au produit de santé faisant l'objet de l'essai. (OMS, 2000)

➤ On entend par effet indésirable, une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé. (OMS, 2000)

➤ Un événement indésirable est qualifié de « grave », lorsqu'il répond à l'un au moins des critères suivants :

- est fatal ou met en jeu le pronostic vital ;
- entraîne un handicap ou une incapacité ayant un caractère important ou durable ;
- est une anomalie congénitale touchant la descendance des patients ayant reçu les traitements ;
- entraîne une hospitalisation, ou une prolongation d'hospitalisation ;
- est jugé potentiellement grave par l'investigateur.

➤ Un effet indésirable est dit inattendu, lorsque sa nature ou sa sévérité ou son évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux stratégies appliquées. (Diallo A et al, 2009)

Dans les pays développés, la conduite des essais cliniques tient une place importante et contribue considérablement à l'amélioration de la santé des populations depuis plusieurs décennies. En effet, la mise en place de politiques de recherche et la création d'instituts spécialisés de recherche dans ces pays, ainsi que l'établissement des normes et référentiels ont permis d'encadrer la recherche clinique. Cette démarche a permis en outre, une standardisation des pratiques en souscrivant au cadre des bonnes pratiques cliniques et à la démarche qualité. Plusieurs institutions internationale telles que l'ICH (international conference of harmonisation), le CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) et l'EMA (Agence Européenne du médicament) ont été mises en place et travaillent aux côtés de l'OMS pour une recherche clinique de qualité dans le monde entier.

La notion de qualité dans la réalisation des travaux de recherche clinique sur le sida est un impératif dans les pays développés et a permis d'atteindre des progrès considérables ces dernières années notamment dans le traitement de l'infection à VIH/Sida grâce à de multiples thérapies de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérées.

Cette expertise du Nord est partagée avec les pays à ressources limitées à travers plusieurs interventions, dont celle de l'ANRS qui apporte un soutien à certains pays à travers un partenariat dans la recherche sur le VIH/Sida et les Hépatites virales. Ce soutien porte essentiellement sur le respect des bonnes pratiques cliniques dans la conduite des essais cliniques, gage de qualité de ces essais. Cette collaboration a permis notamment la rédaction d'une charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement en 2008.

Malgré l'absence d'autorités compétentes ou de centre national de pharmacovigilance dans la plupart des Pays à ressources limitées, le service de vigilance applique presque les normes Françaises en matière de vigilance avec « effet booster à la vigilance des essais » marqué par :

- un délai de déclaration répondant aux mêmes exigences,

- l'information des investigateurs-SUD de déclarations d'EIGs survenus dans le cadre de cross-protocol (un autre protocole avec le même ME\*) (annexe n°4)
- la rédaction d'une procédure de gestion des EIGs
- la rédaction de rapports annuels de sécurité pour les nouveaux essais pour les comités d'éthiques locaux et/ou internationaux. (Mendy, 2010)

Par ailleurs, en mars 2007, l'ANRS a révisé ses indicateurs de qualité dans les sites des pays à ressources limités, en accordant une place de choix à la déclaration des EIG et en s'intéressant notamment à un certain nombre d'indicateurs :

- la proportion d'EIG déclarés au promoteur et constatés dans les fiches de suivi et une définition locale d'un EIG (Rapport : EIG déclaré au promoteur / EIG constaté dans les fiches de suivi)
- la proportion de fiches avec données manquantes parmi les EIG déclarés (nombre des EIG déclarés avec données manquantes / nombre total d'EIG déclarés au promoteur)
- la proportion déclarée dans les délais impartis aux investigateurs (nombre d'EIG déclarés dans le délai / nombre total d'EIG déclarés au promoteur)
- la gestion des effets indésirables graves par le promoteur (rapport annuel de sécurité, rapport semestriel).

Depuis quelques années, l'on assiste à une augmentation du nombre des essais cliniques sur les antirétroviraux réalisés dans les pays à ressources limitées (Guidigbi, 2009), dans un contexte particulier d'absence ou de non application rigoureuse de la réglementation sur la pratique de la recherche clinique. L'ANRS à travers l'essai Temprano, évalue les bénéfices et risques d'un traitement antirétroviral précoce et d'une prophylaxie par six (06) mois d'Isoniazide (INH) chez des adultes infectés par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4 /mm<sup>3</sup> à Abidjan. (ANRS, 2007)

Les antirétroviraux, quoique efficaces sont également connus pour leur toxicité importante eu égard aux nombreux effets indésirables rapportés depuis leur mise sur le marché. La qualité des essais cliniques qui englobe plusieurs aspects dont celui de la déclaration des effets indésirables graves, doit être au centre de la réalisation des essais cliniques en Afrique.

C'est dans le but de contribuer à l'amélioration de la qualité des essais cliniques sur les antirétroviraux menés en dans les pays à ressources limitées, que s'inscrit notre travail.

## 1.2 Question de recherche

- principale : La déclaration des évènements indésirables lors des essais cliniques sur le sida dans les pays à ressources limitées suit-elle les recommandations internationales en matière de bonnes pratiques cliniques et de qualité des essais cliniques?

- secondaires :

- \* comment sont faites les déclarations des évènements graves lors des essais cliniques ?
- \* quelle est la réglementation des pays développés et des pays à ressources limitées sur les essais cliniques et la déclaration des évènements graves ?

### **1.3 Hypothèse de recherche :**

Je formule l'hypothèse selon laquelle la déclaration des évènements indésirables graves lors de l'essai Temprano se fait selon les normes de qualité en la matière.

### **1.4 Cadre conceptuel :**

Pour la description de notre cadre conceptuel, sur lequel nous allons nous baser pour répondre aux différentes interrogations soulevées, nous utiliserons les différents niveaux de l'iceberg.

Le sommet (ou face visible) de l'iceberg étant la bonne qualité des déclarations des évènements indésirables graves qui sont faites lors de l'essai Temprano conformément au protocole de l'essai et à la réglementation internationale.

Le niveau intermédiaire ou milieu iceberg :

- \* protocole mentionne les procédures claires de déclaration des EIG
- \* respect des différentes étapes de la procédure de déclaration des EIG
- \* respect des normes de qualité des essais cliniques (ANRS)

La base de cet iceberg étant représentée par :

- \*réglementations nationales claires
- \*existence d'institutions nationales de pharmacovigilance
- \*prise en compte de la réglementation internationale en matière de déclaration des EIG
- \*respect des bonnes pratiques cliniques

## **2 Objectifs**

### **2.1 Général**

Contribuer à l'amélioration des déclarations des évènements indésirables graves lors des essais cliniques sur les antirétroviraux dans les pays à ressources limitées (cas de la Côte d'Ivoire).

## 2.2 Spécifiques

- décrire la situation des déclarations d'EIG lors des essais cliniques sur le VIH/SIDA en Côte d'Ivoire
- décrire le circuit des déclarations des EIG lors de l'étude Temprano
- faire des propositions en vue d'une amélioration des déclarations des EIG lors des essais cliniques

## 3 Méthodologie

### 3.1 Type d'étude

Evaluation analytique de l'activité de déclaration des événements indésirables graves, lors des essais cliniques, par une revue de la littérature et une expérience sur le terrain, consistant à présenter dans le cadre du mémoire de master, les résultats d'un stage auprès de l'ANRS, en vue d'apporter une critique et faire des propositions pour une correction de la pratique.

### 3.2 Cadre

#### 3.2.1 Le Service pharmacovigilance (ou vigilance des essais) de l'ANRS à Paris.

##### - Présentation de l'ANRS

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 : recherches biologique fondamentale, vaccinale, clinique et épidémiologique, essais thérapeutiques, recherches en santé publique, en sciences de l'homme et de la société.

L'ANRS comprend sept services scientifiques dont celui de Vigilance des essais, qui joue un rôle transversal. L'agence anime et soutient également des programmes de recherche sur le VIH/Sida et les hépatites dans les pays en développement.

##### - Missions du service de vigilance de l'ANRS

L'activité de vigilance des essais cliniques à l'ANRS repose sur la réglementation en vigueur tirée des textes français, européens et internationaux résumé dans l'avis du promoteur de l'AFSSAPS.

En janvier 2009, l'ANRS a décrit les procédures (Diallo A *et al*, 2009) (annexe 3) en matière de déclaration des EIG lors des essais cliniques dont elle est promoteur dans les pays en développement.

L'investigateur doit déclarer dès qu'il a en connaissance à l'ANRS (promoteur) tous les événements indésirables graves et les grossesses. Il se prononce sur le lien de causalité avec le ou les traitement(s) expérimenté(s) de l'essai ou la stratégie thérapeutique et les traitements associés.

Le service de vigilance des essais de l'ANRS est impliqué à différents niveaux :

- Avant le début de la recherche :
  - la lecture des protocoles de recherche pour un avis (pour certains protocoles) sur la sécurité des patients
  - la rédaction et la validation du chapitre vigilance des protocoles soumis
  - l'adaptation et la mise à disposition de feuillets de déclaration d'événement indésirable grave et de recueil de données de grossesses
  - la gestion des événements indésirables graves et des faits nouveaux
  - la rédaction du rapport annuel de sécurité et l'édition des listings correspondants
  - rédaction de procédures spécifiques pour le circuit de déclaration des événements indésirables graves entre les centres de méthodologie et de gestion (CMG : essais Hépatites, HIV, PED et Vaccin), les firmes pharmaceutiques ou les sociétés de service.
  - la rédaction ou validation de la partie « Vigilance » des contrats entre les firmes pharmaceutiques et l'ANRS avec le concours du service juridique de l'ANRS.
  - la rédaction et vérification de la procédure de levée d'insu dans les essais en aveugle
  - la veille bibliographique (scientifique, du document de référence, réglementaire)

➤ Pendant la recherche : Lien de causalité

Le lien de causalité est une estimation du degré de responsabilité (raisonnable) d'un médicament dans la survenue d'un événement grave chez un participant donné. Cette raisonnable relation causale est évaluée par l'investigateur et par le promoteur. Cette évaluation par le promoteur s'effectue sur la base d'une expertise médicale (physiopathologie et mécanismes d'action du ou des médicament(s) expérimental (ux)) et technico-réglementaire (algorithme). Les points à considérer pour l'évaluation de la relation causale sont : le délai de survenue de l'événement (chronologie), la disparition ou non de l'événement à l'arrêt du médicament expérimenté (ME) (Déchallenge), sa réapparition à l'introduction du ME (rechallenge), présence d'une cause autre que le ME ou de facteurs confondants, de facteurs de risque et/ou de marqueurs biologiques pertinents et les informations antérieures pertinentes sur le ME en rapport avec l'évènement.

Ainsi un effet indésirable grave et inattendu est tout effet du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit pour un produit avec AMM ou la Brochure de l'Investigateur pour le produit en développement. Les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGIs ou SUSAR) sont déclarées aux autorités de santé Européenne (EMA) par Eudravigilance et Française (AFSSAPS) et au comité d'éthique (CPP pour la France) selon les délais réglementaires. Les différentes autorités compétentes pourront dans un futur proche effectuer des requêtes dans la base Eudravigilance et ainsi générer des

signaux par rapport aux EIGs transmis électroniquement. Les EIGs une fois transmis peuvent à tout moment être amendés, complétés et même nullifiés si des éléments nouveaux permettent de les relier formellement à d'autres causes que les médicaments suspectés.

- Evaluation au moins annuelle de la balance bénéfique/risque préalablement consentie :

A la date anniversaire d'autorisation d'un essai par l'AFSSAPS le Service Vigilance, en collaboration avec le CMG et l'investigateur coordonnateur, rédige un rapport annuel de sécurité avec une analyse concise et pertinente sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche, une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves attendus et inattendus survenus dans la recherche concernée et des tableaux de synthèse.

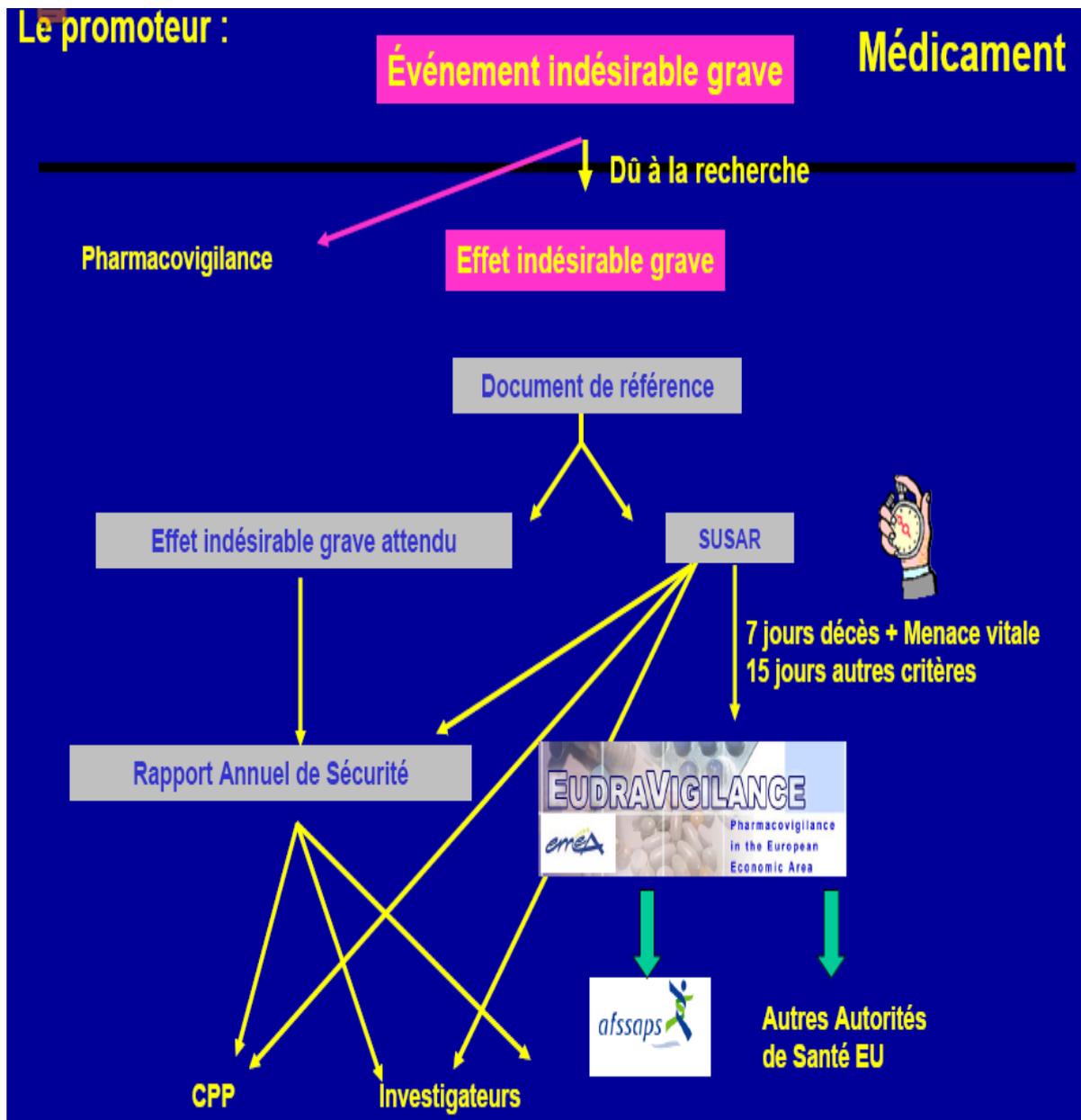


Figure 1 : schéma de la gestion des EIG par l'ANRS lors des essais

### 3.2.2 Le Programme national/ANRS/Coopération française - Côte d'Ivoire (PAC-CI)

#### ➤ Présentation de la Côte d'Ivoire

La Côte d'Ivoire possède des caractéristiques géographiques typiques des autres pays de la sous-région ouest-africaine situés en bordure du Golfe de Guinée. Sa population se caractérise par une forte proportion de jeunes et une diversité socioculturelle qui s'est enrichie au fil des décennies par l'apport de l'immigration émanant des pays frontaliers. Son cheminement vers la démocratie moderne depuis 1990 avec l'avènement du multipartisme est émaillé d'une succession de crises sociopolitiques.

Contexte géographique : Située en Afrique occidentale dans la zone sub-équatoriale entre le 10ème degré de latitude Nord, le 4ème et le 8ème degré de longitude Ouest, la Côte d'Ivoire couvre une superficie de 322 462 Km<sup>2</sup>. Elle est limitée au Nord par le Burkina Faso et le Mali, à l'Ouest par le Libéria et la Guinée, à l'Est par le Ghana et au Sud par le Golfe de Guinée. La capitale politique est Yamoussoukro située au centre du pays à 248 km d'Abidjan, la capitale économique.

Contexte démographique : La population de la Côte d'Ivoire est estimée, en 2007, à 20 581 770 habitants, établie sur la base du Recensement Général de la Population et de l'Habitat (RGPH) de 1998. 43 % de la population à moins de 15 ans. Les femmes représentent 49% de la population totale dont 51% sont en âge de procréer.

Contexte administratif : La Côte d'Ivoire comptait en 2007, 19 régions, 56 départements, 335 sous-préfectures, 2 districts autonomes (Abidjan et Yamoussoukro), et 718 communes.

Contexte socioculturel : La Côte d'Ivoire compte une soixantaine d'ethnies réparties en quatre grands groupes (Akan, Mandé, Krou, Voltaïque). Le Français est la langue officielle. Le niveau d'alphabétisation est relativement faible. La population adulte sachant lire et écrire est de 53% en 2005 dont 61% d'hommes et 46% de femmes. Les principales religions sont le Christianisme, l'Islam et l'Animisme.

Contexte sociopolitique : La Côte d'Ivoire est une République avec un régime démocratique de type présidentiel, indépendante depuis le 7 Août 1960. Longtemps considéré comme un exemple de paix et de stabilité politique en Afrique de l'Ouest, la Côte d'Ivoire traverse une série de crises sociopolitiques depuis 1999. La crise militaro-politique, survenue le 19 septembre 2002, a entraîné une partition du pays en deux zones : le Sud sous contrôle gouvernemental et le Centre, le Nord et l'Ouest (CNO) sous contrôle des Forces Nouvelles (FN). La tenue d'élections présidentielles en novembre 2010, a replongé le pays dans une crise post-électorale.



Figure 2 : Carte de la Côte d'Ivoire

➤ Présentation de PAC-CI

Le Programme PAC-CI a débuté en 1996 par l'établissement d'une convention entre le ministère de la santé publique de Côte d'Ivoire et l'ANRS, avec deux objectifs : la formation du personnel de santé à la recherche médicale sur le VIH/sida et la mise en œuvre de recherches médicales sur cette pathologie. Le PAC-CI, un des sites ANRS dans les pays en développement, est situé dans un bâtiment dédié à la coordination des programmes de recherche et des activités du site, situé dans l'enceinte du centre hospitalier universitaire (CHU) de Treichville à Abidjan.

➤ Description de l'essai Temprano (ANRS, 2007)

L'essai Temprano, ou essai ANRS 12136, est un essai de stratégie thérapeutique. Conçu par les chercheurs du Nord et du Sud, et mis en œuvre au Sud ; Temprano est un premier essai de début précoce des antirétroviraux.

Le contexte et la justification de Temprano sont qu'il persiste un risque de morbidité sévère même à de fort taux de CD4, surtout lié à la tuberculose et aux infections bactériennes invasives. Commencer les traitements plus précocement permettrait de réduire cette morbidité, cependant il y a aussi les effets

indésirables des traitements. La question est donc d'évaluer les bénéfices et les risques de commencer des traitements plus précocement.

L'objectif général de Temprano est de comparer à 30 mois après la randomisation, chez des personnes adultes infectées par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4/mm<sup>3</sup> et pas de critère clinique de mise en route immédiate d'un traitement ARV, l'efficacité de la stratégie actuelle consistant à attendre les critères OMS pour mettre en route le traitement ARV à celle de deux interventions actuellement non recommandées: six mois de chimioprophylaxie par isoniazide avant la mise sous ARV, et début plus précoce du traitement antirétroviral.

Les objectifs secondaires de Temprano sont de comparer entre les stratégies étudiées, la probabilité de survenue à 30 mois après la randomisation :

- des événements cliniques de stade 3 ou 4 de la classification en stades cliniques de l'OMS
- des effets secondaires médicamenteux de grade 3 ou 4 selon la gradation de l'ANRS.

Il s'agit d'un essai randomisé, sans insu sur le traitement, multicentrique (8 centres) qui déroule à Abidjan (Côte d'Ivoire). Les différents sites sont : USAC, SMIT, CNTS, CIRBA, LPA, CEPREF, AKT, HGA et CEDRES (volet biologique).

Chaque site ou centre d'investigation clinique repose sur une équipe composée d'investigateurs (médecins cliniciens), un technicien d'études cliniques, un (ou des) assistants sociaux et/ou conseillères et une aide gestionnaire en pharmacie.

Les quatre (04) Bras de randomisation sont :

Bras I : Début d'un traitement ARV à n'importe quel moment du suivi dans l'essai

Bras II : prophylaxie immédiate de six mois par isoniazide 300 mg/jour, avec début du traitement ARV sur les critères nationaux et OMS actuels ;

Bras III : traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS actuels ;

Bras IV : prophylaxie immédiate de six mois par isoniazide 300 mg/jour, avec traitement ARV immédiat sans attendre les critères nationaux et OMS actuels.

Les régimes antirétroviraux de première intention :

- ténofovir-emtricitabine-efavirenz
- ténofovir-emtricitabine-lopinavir/ritonavir ou ténofovir-emtricitabine-zidovudine (jusqu'en novembre 2008)

Le critère de jugement principal : probabilité de survenue du décès (quelle qu'en soit la cause) ou d'un épisode de morbidité sévère.

Les principaux critères de jugement secondaires : probabilité de survenue des effets secondaires cliniques ou biologiques de grade 3 ou 4 selon l'échelle de gravité de l'ANRS.

Ce sont au total 2000 patients qui seront randomisés (500 dans chaque bras) pendant la durée de l'essai estimée à 48 mois. Pendant la période de mai à août 2010, le nombre de sujets inclus se situait autour de 1600. Le rythme d'inclusion était de 30 patients par mois.

Le protocole de Temprano a été amendé en novembre 2009 suite aux recommandations de l'OMS en 2009, et les malades recrutés désormais entre 250 et 500 CD4/mm<sup>3</sup> et non plus 400 à 800 CD4/mm<sup>3</sup>

Les patients sont suivis chacun pendant 30 mois, par l'équipe Temprano lors des quatorze (Mo, J8, M1, M2 M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M27, M30) visites protocolaires à partir de l'inclusion et certaines visites hors protocole.

Les notifications d'EIG lors de Temprano ont été décrites dans le protocole (ANRS, 2007), comme suit : L'investigateur doit notifier toute présomption d'événement indésirable grave (quelle que soit l'imputabilité) en temps réel au moniteur du centre de coordination de l'essai à Abidjan dès qu'il en a connaissance. Cette notification se fait par contact direct ou par téléphone.

Le moniteur documente et valide alors la réalité de l'événement indésirable grave selon l'échelle de gradation des EIG par l'ANRS (annexe 5), remplit le formulaire de « déclaration initiale d'un événement indésirable grave » (annexe 1) et le transmet conjointement par fax au centre de coordination de l'essai à Bordeaux et à l'ANRS. Le processus entre la connaissance de la présomption d'événement indésirable grave par l'équipe du centre de coordination et la déclaration au promoteur ne doit pas dépasser 48 heures lorsqu'il s'agit d'un décès ou d'une menace virale, et 8 jours dans tous les autres cas.

Après sa notification initiale, l'évènement indésirable grave doit faire l'objet d'un suivi jusqu'à sa résolution. Les modalités de la transmission de la déclaration des événements indésirables graves aux firmes fournissant les médicaments de l'essai sont détaillés dans le contrat liant l'ANRS et les firmes.

### **3.2.3 L'Université Senghor d'Alexandrie**

Opérateur direct de la francophonie, c'est une université francophone au service du développement du continent Africain, créée en 1990 et intervenant dans différents domaines dont la santé par des formations diplômantes en master en développement avec des options telles que la santé internationale. L'Université a servi de cadre à la revue de la littérature et à la rédaction du document final.

### **3.3 Durée**

La période pendant laquelle ce travail a été mené s'étend sur onze (10) mois (mai à mars 2011), dont trois (03) mois de travail de terrain (mai à août 2010).

### **3.4 Travail de terrain**

La réalisation de notre travail s'est faite en deux grandes phases, à savoir une formation de deux semaines au service de vigilance de l'ANRS à Paris et des opérations cliniques et enquêtes sur le site ANRS à Abidjan (PAC-CI) pendant trois mois.

### **3.4.1 Formation sur la Pharmacovigilance au service de pharmacovigilance de l'ANRS**

Une formation théorique reçue sur la Pharmacovigilance et les antirétroviraux, à la suite de laquelle j'ai intégré les activités routinières du service de vigilance de l'ANRS. Ainsi les tâches suivantes ont été menées :

- Réception des fiches de déclaration d'évènements indésirables initiales et/ou complémentaires en provenance des sites de recherche cliniques (mono-centriques) ou centre de coordination (Centre de Méthodologie et de Gestion) pour les essais multicentriques (par mail et par fax)
- Emission d'un Accusé de réception (par fax) au notificateur
- Vérification de la validité du cas (validité du cas : un patient identifiable, un événement, un notificateur, un médicament suspecté + présence d'un ou plusieurs critères de gravité).
- Vérification du respect des délais de notification
- Evaluation de la qualité de documentation du cas reçu (nécessité ou non d'information complémentaire)
- Discussion de l'imputabilité : cas classé en lié ou non lié
- Codification couleur du cas :
  - Non lié : chemise jaune
  - Lié et attendu : chemise bleue
  - Lié et inattendu : Chemise rouge
  - Grossesse : chemise verte
- Saisie du cas dans la base de données eudravigilance et codage des EIG avec le MEdDRA
- déclaration en cas de survenue des EIGI, déclaration à la base Européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance), déclaration aux autorités du pays et à la firme pharmaceutique si contrat.
- Archivage des fiches réceptionnées
- Rédaction de rapports périodiques (rapports annuels de sécurité, semestriels)

### **3.4.2 Opérations cliniques et enquêtes sur le site ANRS d'Abidjan (PACCI)**

- Monitoring de l'essai Temprano (visite des sites, réunions de l'équipe de monitoring ...)
- Recueil des informations sur les évènements indésirables
- Documentation des cas d'évènements graves
- Déclaration des évènements indésirables graves
- Organisation et mise en place d'un système pour rendre plus rapide les déclarations d'EIG
- Recueil de ces données sur les EIG issue des fiches de déclarations

### **3.5 Variables**

Les items des normes de qualité des essais cliniques contenus dans le chapitre déclaration des évènements indésirables graves du document de l'ANRS ont constitué la base de ce travail, qui a donc pris en compte les éléments suivants :

- respect des procédures par le service de vigilance de l'ANRS
- connaissance par les investigateurs des Résumés des Caractéristiques pour les produits (RCP) et des Brochures pour Investigateurs (BI) des antirétroviraux à l'étude si produits en développement
- connaissance des procédures de déclaration des évènements indésirables graves sur les sites
- recherche systématique des évènements indésirables graves chez les patients
- respect des délais de déclaration des évènements indésirables graves
- complétude de la fiche de déclaration des évènements indésirables graves
- compréhension de la fiche déclaration des évènements indésirables graves par les déclarants
- documentation des cas des évènements indésirables graves rapportés
- existence ou non d'un circuit de déclaration des effets indésirables graves, et respect de ce circuit par l'équipe de recherche
- validation et imputabilité des évènements indésirables graves
- qualité du remplissage des fiches de déclarations des évènements indésirables graves
- implication des malades ou associations de malades dans la déclaration des évènements indésirables graves.

## **4 Encadrement législatif et réglementaire de la Pharmacovigilance**

### **4.1 Règles internationales**

Les principes essentiels fondant l'éthique internationale de la recherche médicale, notamment la recherche clinique avec participation d'êtres humains, sont issus des textes suivants (OMS, 2009):

- le Code de Nuremberg (dans le cadre du procès des médecins de Nuremberg, en 1947),

Rédigé en 1947, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, pour que ne se reproduisent plus jamais les atrocités qui avaient été commises au nom de la science, le Code de Nuremberg est une déclaration en 10 points définissant les grands principes qui sont devenus les fondements de l'éthique de la recherche, à savoir en particulier : le consentement volontaire et éclairé ; l'absence de coercition ; la possibilité de se retirer à tout moment de l'expérience ; la justification scientifique de l'expérience et

sa nécessité ; la protection du sujet de la recherche contre tout dommage physique non nécessaire et la proportionnalité du risque.

- la Déclaration d'Helsinki

La Déclaration a été initialement adoptée en 1964 par l'Association médicale mondiale, une organisation internationale de médecins. Il y a eu depuis six révisions de ce texte, la dernière remontant à l'année 2008. Certaines de ces révisions ont donné lieu à des controverses, à propos notamment de la question de l'utilisation de placebos dans les essais cliniques ou de l'accès aux soins une fois l'étude terminée. Outre qu'elle réitère le principe du respect des sujets de la recherche, la Déclaration d'Helsinki insiste sur l'importance de protéger les populations vulnérables

- la Déclaration de Manille (1981) puis les « Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant les sujets humains » (en 1982, révision en 1993 et 2003) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) en collaboration avec l'OMS. Manille exige le consentement collectif et individuel pour protéger les populations pauvres (celles des pays à ressources limitées).

## 4.2 Organisation de la Pharmacovigilance en France

Tableau I : synthèse de textes législatifs et réglementaires français sur la pharmacovigilance

Titre abrégé	Titre complet	Publication
Loi du 09 Août 2004	Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, modifiée, relative à la politique de santé publique.	JO du 11 août 2004
Décret du 26 Avril 2006	Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre du 1er titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)	JO du 27 avril 2006
Arrêté EI et FN	Arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain.	JO du 30 mai 2006.
Arrêté RAS	Arrêté du 19 mai 2006 fixant les modalités de déclaration, la forme et le contenu du rapport de sécurité d'une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain	JO du 30 mai 2006

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 ;
- l'AFSSAPS est responsable de la mise en oeuvre 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'AFSSAPS peut seule demander des modifications du protocole, suspendre ou interdire la recherche) ;
- le promoteur de l'essai clinique (figure 1) doit notifier à l'AFSSAPS :
  - 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'AFSSAPS 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.
- Conséquences des déclarations d'EIG pour les médicaments de l'essai

La fréquence ou la gravité des intolérances est une cause d'interruption d'un essai clinique. L'arrêt peut concerner un seul essai, tous les essais portant sur une indication thérapeutique, voir tout le développement du produit (Spriet, Duprin-Spriet, 2004).

Selon le profil de toxicité attendu d'un protocole, la survenue d'un effet indésirable de grades 3 ou 4 imputable à un des médicaments antirétroviraux peut amener à l'arrêt de la ou les molécules potentiellement responsables et à la modification du régime de traitement antirétroviral sans changer de stratégie.

### **4.3 Organisation du système de pharmacovigilance en Côte d'Ivoire**

#### 4.3.1 Cadre réglementaire et législatif

- En 1988, un Arrêté porte création d'une Commission Nationale de Pharmacovigilance ;
- En 2010, trois (03) projets d'arrêtés portant sur l'organisation de la pharmacovigilance étaient en cours de validation (Projets portant, notamment sur (i) la définition et la mise en place d'un système de pharmacovigilance ; (ii) la création d'un centre national de pharmacovigilance et (iii) la révision du fonctionnement de la commission de la pharmacovigilance). (Eholie, Ekouevi, 2009)

#### 4.3.2 Structures de pharmacovigilance

La Côte d'Ivoire s'est dotée d'organes et de structures de pharmacovigilance que sont :

- le Comité National de Pharmacovigilance, un organe consultatif rattaché au cabinet du Ministre en charge de la santé
- la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), créée par l'Arrêté Ministériel le 25 octobre 1996, exerçant sous l'autorité de la Direction Générale de la santé, a pour mission d'élaborer, de mettre en œuvre et de veiller à l'application de la politique pharmaceutique nationale. A ce titre, elle est chargée de l'élaboration des projets de textes législatifs et réglementaires relatifs à la pharmacovigilance, de la mise en œuvre du système de pharmacovigilance. La DPM comprend quatre Sous-directions dont celle de la Pharmacovigilance qui est chargée entre autre de la recherche et de l'analyse des données de pharmacovigilance contenues dans le dossier préclinique (d'expérimentation animale) ou dans les dossiers des essais cliniques d'un médicament ou produit à usage humain qui fait l'objet d'une demande de visa.
- le service de pharmacologie de l'unité de formation et de recherche (UFR) des sciences médicales et l'unité de formation de recherche des sciences pharmaceutiques, dont la mission de formation n'empêche pas les interventions dans le domaine de la pharmacovigilance surtout quand elle est sollicitée.
- les unités de pharmacovigilance des programmes de santé (paludisme, sida, filariose et le PEV), conformément aux recommandations de l'OMS notamment en matière de pharmacovigilance, pour la sécurité des patients et assurer ainsi un meilleur contrôle des médicaments. (Eholie, Ekouevi, 2009)

#### 4.3.3 Système d'information et organisation actuelle

Il existe une fiche de notification servant pour le recueil d'effets indésirables graves liés aux antirétroviraux. Cette fiche est centralisée au niveau du Laboratoire de Pharmacologie Clinique de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan-Cocody. (Eholie & Ekouevi, 2009)

- Les EIG notifiés y sont analysés et validés par un Comité de validation qui effectue ensuite une analyse d'imputabilité.
- Les données sont ensuite transmises à la Sous-direction de la Pharmacovigilance de la DPM qui est chargée de les transmettre à l'UMC dont la DPM est un Centre collaborateur.
- La rétro-information aux centres ou aux prescripteurs de prise en charge devant être assurée par le Laboratoire de Pharmacologie Clinique.

Au total, le Cadre juridique, réglementaire et législatif en matière de pharmacovigilance en Côte d'Ivoire est marqué par :

- absence de système de pharmacovigilance car il n'existe pas encore de textes réglementaires signés par le Ministre de la Santé susceptibles de permettre de disposer d'un Centre de pharmacovigilance
  - absence de textes législatifs sur la pharmacovigilance
  - absence de documents de normes et de procédures et de politique nationale tels que (i) document de politique générale sur la pharmacovigilance et (ii) documents nationaux sur les procédures de notification des EIG des Antirétroviraux
- absence de contrôle sur la pharmacovigilance lors des essais cliniques.

A l'analyse de la situation en Côte d'Ivoire en matière de déclaration des événements indésirables graves lors des essais cliniques en général et sur les antirétroviraux en particulier, il ressort que la Côte d'Ivoire n'est pas outillée tant au niveau institutionnel, législatif, réglementaire qu'au niveau des spécialistes de cette discipline qui est une composante de la pharmacovigilance et s'intéresse essentiellement aux essais cliniques.

La déclaration des événements indésirable graves lors des essais cliniques, n'est pas prise en compte dans le système de pharmacovigilance actuel en Côte d'Ivoire.

Pour mener un essai clinique en Côte d'Ivoire, la procédure en vigueur impose au promoteur d'un essai clinique une demande d'autorisation auprès du comité éthique. Le Comité éthique siège et autorise ou non l'essai sur la base de l'appréciation du rapport bénéfices/risques pour les participants à l'étude. Par la suite, le promoteur est orienté vers la sous-direction de la pharmacovigilance.

La rareté de personnel spécialisé en pharmacovigilance est une réalité en Côte d'Ivoire. Il n'existe pas de formation de spécialiste en pharmacovigilance, et la formation des médecins généralistes à l'Université n'accorde pas une très grande place à la pharmacovigilance.

Une étude menée en Côte d'Ivoire a relevé la non information des professionnels de santé sur l'existence des formulaires de déclaration d'EIG et la méconnaissance de structures de pharmacovigilance, comme raison de la non déclaration des EIG. Les professionnels de la santé en Côte d'Ivoire n'ont donc pas cette culture de la déclaration des événements indésirables. (Dié-Kacou *et al*, 2007)

L'absence de toute rétro information aux praticiens déclarants, n'a pas permis l'éclosion d'un système embryonnaire de pharmacovigilance qui avait été lancé il y a quelques années à Abidjan avec un formulaire disponible auprès des services de prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH/Sida. Après des notifications, aucune information n'était donnée en retour aux prescripteurs, qui ne trouvaient plus opportun de continuer une telle entreprise.

La survenue d'un événement grave est une mauvaise publicité aussi bien pour le prescripteur que pour le médicament incriminé. Chez un médecin, reconnaître que le produit délivré à un patient a été à la base de la mort ou de l'hospitalisation de ce dernier est souvent perçu comme un échec personnel, qui risque de lui faire perdre l'estime aussi bien de ses collègues que de ses patients, d'où le rejet de certains effets indésirables rapportés par les malades qu'ils considèrent alors comme des symptômes d'un autre mal ou une simple hallucination du malade.

En l'absence de tout système de contrôle, les promoteurs des essais cliniques n'ont aucune obligation sur les déclarations d'effets indésirables graves inattendus (sauf si c'est un Cross-protocol, c'est-à-dire expérimentation d'un produit pharmaceutique (ME) dans la zone Union Européenne et ailleurs dans le monde : Si un même produit est expérimenté dans un essai (ou a une AMM) en Europe et en PED, obligation de déclaration EIGI. Il y a un comité indépendant de surveillance dans chaque essai qui veille à la sécurité des patients inclus, et un essai pour lequel le rapport bénéfices/risques deviendrait défavorable serait automatiquement arrêté par ce comité) (annexe n°4). Les déclarations des cas d'EIG sont faites selon la volonté et la bonne foi des promoteurs. Une telle pratique s'explique par le fait que la quasi-totalité des essais cliniques menés en Côte d'Ivoire sont à l'initiative du secteur privé et/ou du secteur public étranger.

Le recueil des effets indésirables est rendu difficile car les patients qui en sont victimes ne se rendent plus chez le prescripteur du médicament incriminé, mais plutôt chez un autre praticien qui n'est pas toujours informé des épisodes antérieurs.

## 5- Résultats

Nous présentons dans ce chapitre, les principaux résultats de notre passage à PACCI lors de l'essai Temprano. Durant la période de mai à août 2010, sur le site ANRS d' Abidjan, ces résultats portent essentiellement sur les 17 cas d'EIG rapportés au promoteur par l'équipe de coordination de l'essai. Il s'agit également de données qualitatives entre autre le circuit de déclaration, le délai de déclaration de déclaration, la qualité du remplissage de la fiche de déclaration et le temps de transmission des EIG avec décès

Par ailleurs, une analyse des points forts et faibles de chaque étape est présentée, et des grilles d'évaluation sont proposées pour une meilleure appréciation de cette activité de déclaration des EIG.

### 5.1 Circuit des déclarations

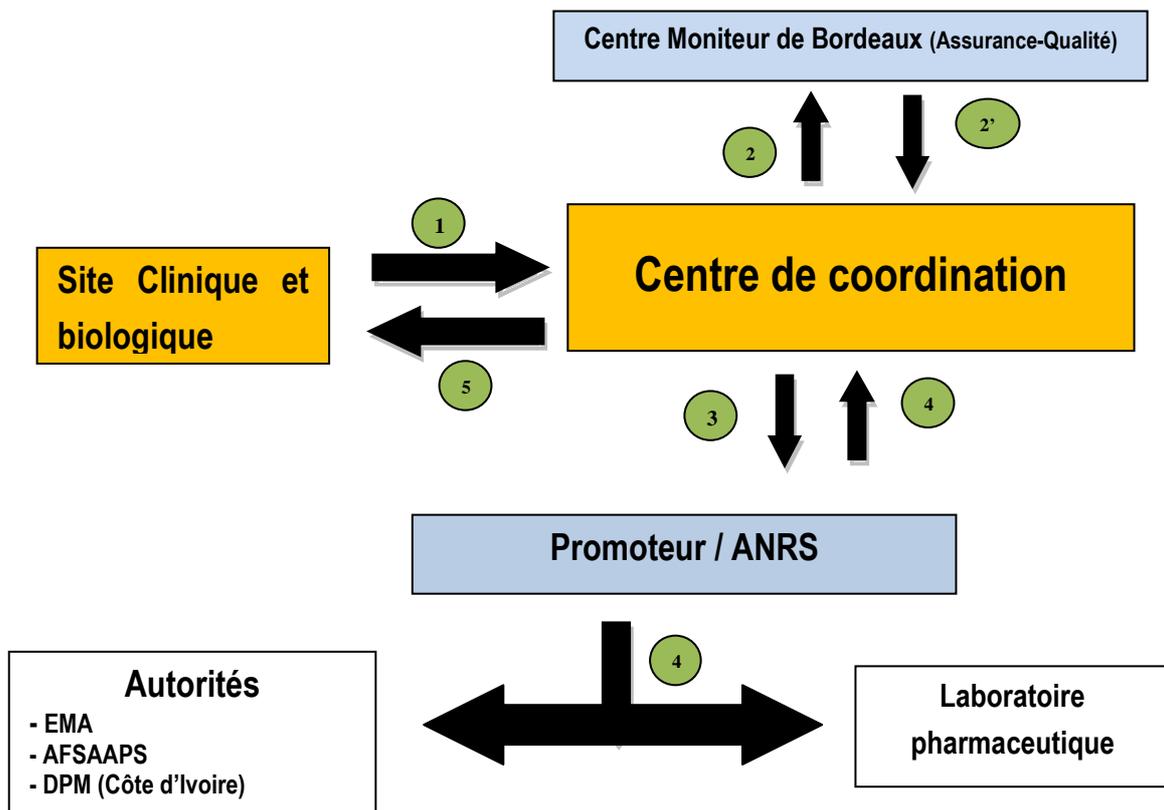


Figure 3 : Schéma du circuit de déclaration des EIG lors de l'essai Temprano

## 5.2 Évènements indésirables graves observés

Le graphique ci-dessous présente quelques caractéristiques de ces EIG.

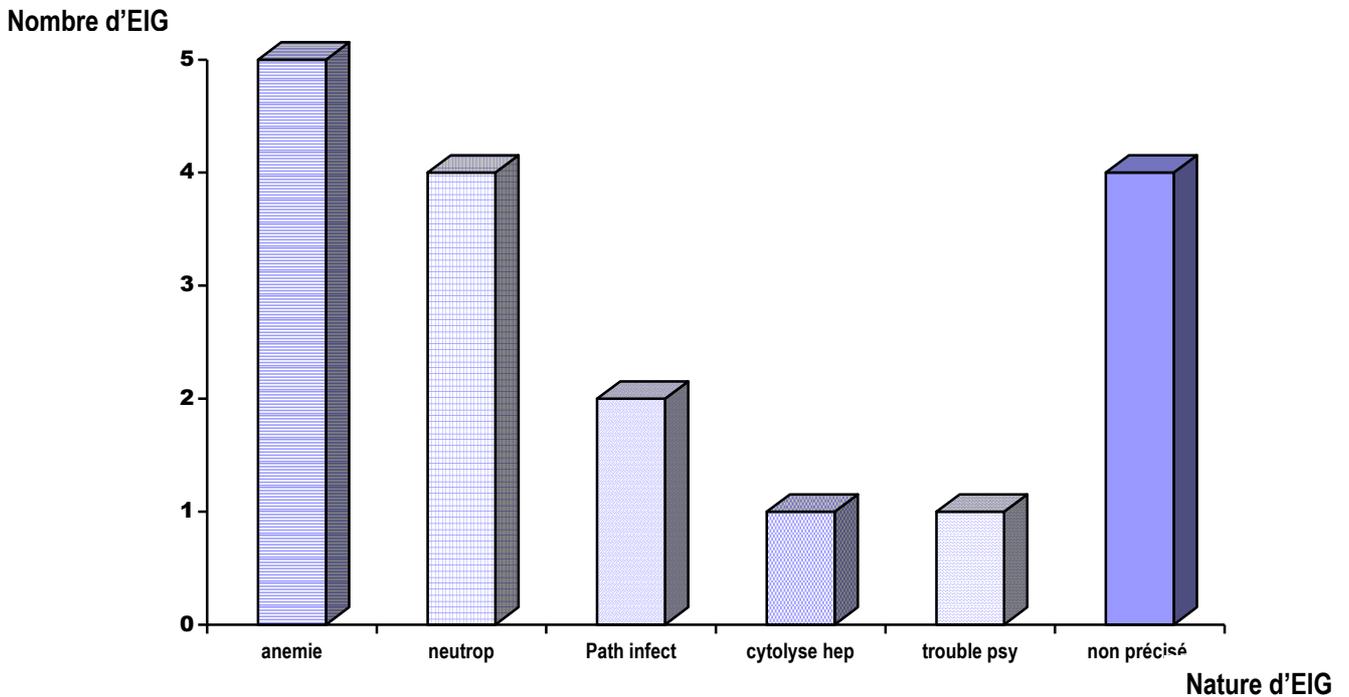


Figure 4 : Répartition des évènements indésirables graves en fonction de leur nature

Ce graphique nous montre les proportions des différents EIG observés. Ainsi on eu cinq (05) cas d'Anémie sévère, quatre (04) de Neutropénie sévère, deux (02) de cause infectieuses, une (01) cytolyse hépatique et un (01) trouble psychiatrique. Quatre (04) cas d'EIG n'ont pas eu leurs diagnostics précisés (références aux EIG avec décès survenues en milieu non hospitalier).

### 5.3 Délais de notification des EIG

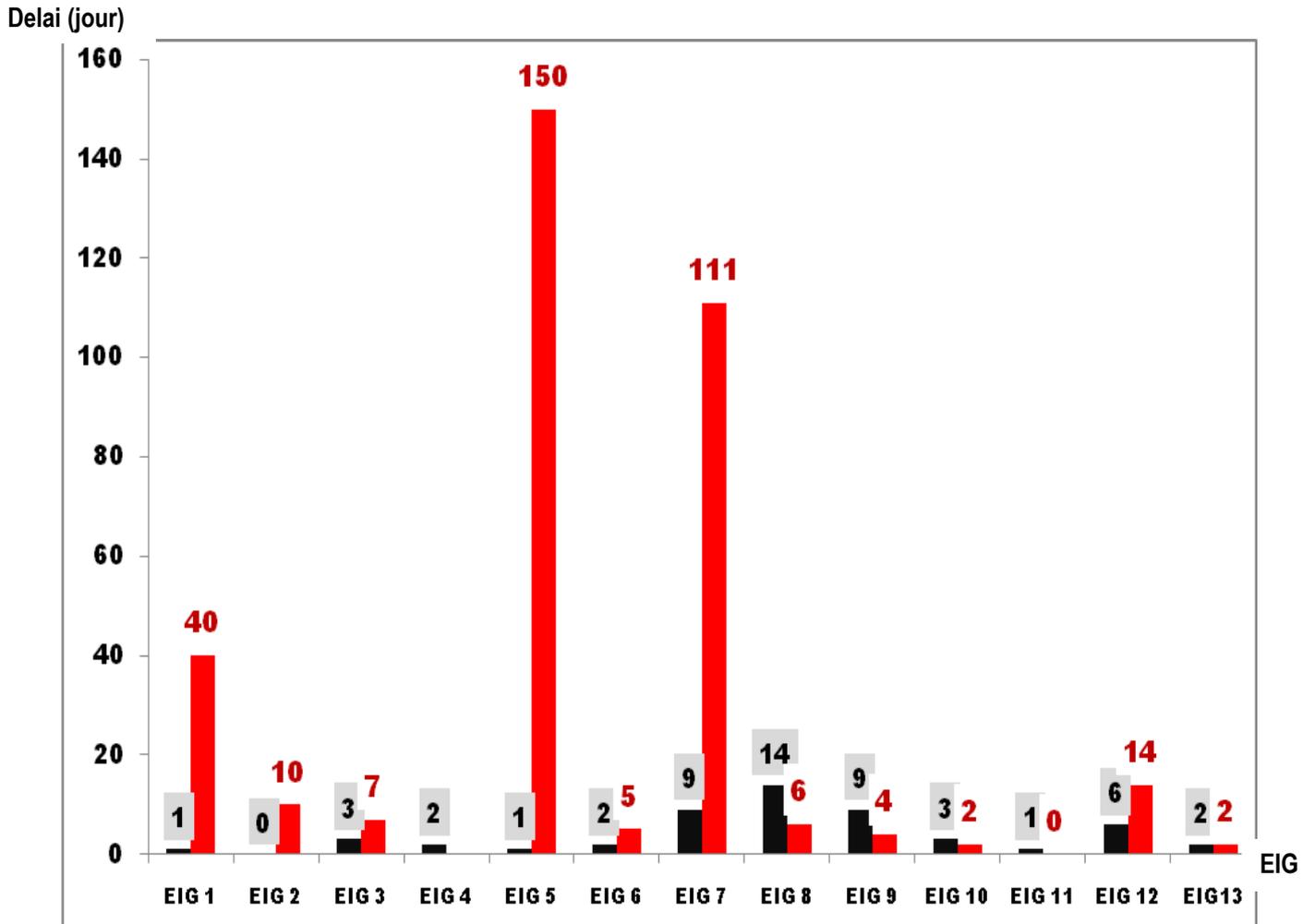


Figure 5: comparaison des délais de notification (noir) des EIG des investigateurs au centre de coordination et de déclaration (rouge) des EIG du centre de coordination au promoteur

Nous nous sommes intéressés à 13 EIG sur les 17, pour lesquelles nous avons mis en regard le temps consacré pour la notification au centre de coordination et la déclaration au promoteur.

Les déclarations des EIG du centre coordonnateur au promoteur prenaient beaucoup plus de temps que les notifications des cas faites par l'investigateur au centre de coordination. Cela pourrait s'expliquer par le temps mis pour faire la documentation, l'analyse des cas et aussi l'avis du centre d'assurance qualité à Bordeaux (une étape pas prévue dans le protocole, mais dont la sollicitation permettait d'améliorer les déclarations d'EIG).

#### 5.4 Respect du temps de transmission des EIG

Les EIG selon leur lien de causalité avec le médicament antirétroviral à l'étude, sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III : Répartition des EIG en fonction du temps de la transmission et de la nature de causalité

EIG		Temps mis (jours) entre la connaissance de l'EIG par l'équipe de coordination et la transmission au promoteur	Nature du lien de causalité avec le ME
1	Anémie sévère	40	Lien impossible
2	Anémie sévère	10	Non lié
3	Troubles psychiatrique + Décès	7	Non lié
5	Anémie sévère	150	Non lié
6	Neutropénie sévère	5	Non lié
7	Neutropénie sévère	111	Non lié
8	Paludisme type neurologique	6	Non lié
9	Neutropénie	4	Non lié
10	Anémie sévère	2	Lien impossible
11	Syndrome méningé + Décès	0	Lien impossible
12	Neutropénie	14	Non lié
13	Cytolyse hépatique	2	Lié

Sur les 4 EIG (1, 10, 11 et 13) qui présentaient des liens avec les antirétroviraux à l'étude, trois avaient été transmis à temps.

## 5.5 Qualité du remplissage de la fiche de déclaration des EIG

Tableau II : Niveau de remplissage des (11) items de la fiche de déclaration en fonction du type d'évènements indésirables graves observés

TYPE D'EIG	NOMBRE D'EIG	DIAGNOSTIC RETENU	NOMBRE D'ITEMS RENSEIGNES (sur les 11 que compte la fiche)	ITEMS NON RENSEIGNES
EIG avec décès	02	- Troubles psychiatriques (et choc septique) - syndrome méningé	11	
	04	Diagnostic non connu	10	Précisions diagnostiques
Autres EIG	02	Anémie sévère	11	
	03	Anémie sévère	10	Précisions diagnostiques
	01	Neutropénie sévères	11	
	03	Neutropénie sévères	10	Précisions diagnostiques
	01	Pathologie infectieuse	11	
	01	cytolyse hépatique	11	

Il ressort de ce tableau que les déclarations étaient incomplètes pour tous les EIG avec décès de cause non connues. L'item qui n'était pas mentionné sur les fiches de déclaration initiale (annexe 1) correspondait à l'item n°6, relatif aux précisions diagnostiques.

## 5.6 Observation sur la fiche de déclaration initiale des EIG

Quelques remarques ont été faites sur la fiche de déclaration (en annexe n°1) des EIG sont exposées dans le tableau ci dessous, afin d'améliorer cette activité.

Tableau IV : Propositions de modifications des items du formulaire de déclaration des EIG

Items concernés pour modifications	Intitulé actuel	Nature des modifications
<b>Item 8</b>	Evolution de l'évènement grave (hors décès) : - inconnue à ce jour - en cours à ce jour - amélioration - évènement résolu -sans séquelle - avec séquelle	les propositions " <b>sans séquelles</b> " ou " <b>avec séquelles</b> " doivent être clairement indiquées comme <b>sous item de résolution</b> (évènement résolu)
<b>Item 9</b>	(colonne D du tableau, divisée en 2 sous colonne)  Disparition de l'évènement grave lors de : - l'arrêt du traitement - diminution de posologie	Dans le tableau sur le traitement reçu, <b>prévoir une autre sous colonne</b> , car dans la colonne D, il manque la mention « sans objet » au le cas où l'arrêt du traitement n'a aucun lien avec l'EIG  <b>- sans objet</b>
<b>Item 11</b>	Selon vous, cet évènement a-t-il une cause autre que la recherche ou la maladie ?	Cette question pourrait être reformulée autrement ou mieux expliquée, aussi proposons-nous :  <b>En dehors de la recherche et l'histoire naturelle de la maladie, cet évènement a-t-il une autre cause ?</b>

## 5.7 Observation des étapes de la déclaration des EIG

A chacune des étapes, nous avons identifié des points forts et des points faibles comparativement à la situation idéale souhaitée c'est-à-dire une déclaration des EIG conforme aux textes.

Tableau V : Récapitulatifs des remarques à chacune des étapes du circuit de déclaration des EIG

<b>Récapitulatifs des remarques à chacune des étapes du circuit de déclaration des EIG</b>	
<b>Points forts</b>	<b>Points faibles</b>
<b>Etape du recueil de l'EIG</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- connaissance par les investigateurs des EI et de la RCP et BI des ARV à l'étude, et des procédures de déclaration</li> <li>- visites hors protocole sont l'occasion d'expression des plaintes des malades</li> <li>- lors des visites des malades : recherche d'un EIG antérieur (période précédant la visite) chez le patient par les investigateurs sur le terrain. Cela passe par la recherche des évènements morbides souvent motifs de consultations, et antécédents d'évènements morbides antérieurs après interrogatoire des malades lors de leur visite protocolaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- recherche des EIG pas toujours active ni systématique en visite protocolaire</li> <li>- omission par les malades de rappeler les EIG survenus pendant les périodes entre deux visites protocolaires (longues souvent de trois mois)</li> <li>- retard dans la déclaration de certains EIG (décès et hospitalisations)</li> <li>- accès difficile aux informations pour la documentation des cas par manque d'autorisation pour un libre accès aux dossiers médicaux des patients de l'essai dans les structures médicales ayant pris en charge l'EIG.</li> <li>- délai relativement long entre la survenue de l'EIG en dehors du centre de prise en charge des patients de l'essai et l'information de l'équipe de monitoring.</li> <li>- remplissage incomplet de certaines fiches (décès,...) par manque d'interlocuteurs du fait de la persistance de la stigmatisation des PVVIH au sein de la population, parents et amis ne sont pas toujours informés de la sérologie des patients et de leur participation à l'étude.</li> </ul>
<b>Etape de la notification du site investigateur au centre de coordination du projet</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- existence de moyens rapides pour la notification</li> <li>- recherche active des EIG par le Moniteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retard de transmission des déclarations</li> </ul>
<b>Etape de la déclaration de l'investigateur au promoteur</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Description claire et précise dans le protocole, respect des procédures, bonne organisation sur le terrain pour ne manquer aucun EIG, déclaration et suivi jusqu'à résolution des EIG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- collecte des EIG confondue avec celle des données générales de l'étude, ce qui pourrait être assimilés à un manque d'intérêt pour les EIG</li> <li>- absence de schéma du circuit de déclaration des EIG</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- réunion de validation et de survalidation des évènements morbides, suivi réguliers des évènements morbides qui sont recherchés systématiquement</li> <li>- réunion hebdomadaire de monitoring consacrée également à la validation, au suivi et aux discussions sur la causalité (imputabilité) des EIG</li> <li>- existence d'une personne chargée de la déclaration des EIG</li> <li>- avis du qualicien (équipe de monitoring de Bordeaux) qui améliore la qualité des déclarations</li> <li>- existence d'un circuit pour la déclaration des EIG prévu dans le protocole</li> </ul>	<p>à l'attention de toute l'équipe de l'essai Temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- temps relativement long consacré pour le remplissage des fiches de déclaration</li> <li>- la fiche comportait quelques items pas bien compris par les déclarants, susceptibles d'entraîner des retards ou de favoriser un mauvais remplissage</li> <li>- difficultés rencontrées lors de la documentation des cas d'EIG rapportés : soit par manque d'interlocuteur (famille ou amis, ou conjoint), soit du fait de l'accessibilité difficile à l'information auprès de certaines structures médicales (en cas d'hospitalisations)</li> <li>- retard observé au niveau de l'étape du qualicien</li> <li>- discussions sur l'imputabilité des ARV n'associent pas toujours le medecin investigateur sur le site.</li> </ul>
<b>Etape du traitement de l'information par le promoteur</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- vérification de la qualité des fiches transmises</li> <li>- recherche d'informations précises auprès de l'investigateur (dosage des molécules utilisées dans le protocole)</li> <li>- réflexion menée sur l'imputabilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retard lié au manque de documentation ou informations insuffisantes en provenance des sites</li> </ul>
<b>Etape de la déclaration du promoteur aux autorités de santé (pas assisté)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- respect du timing pour la plupart des EIG</li> <li>- bonne organisation du service de vigilance (réception, vérification et traitement des fiches de déclaration des EIG)</li> </ul>	<p>rétroinformation aux autorités Ivoiriennes. Il n'existe pas de cadre formel de rétroinformation sur les EIGI lors des essais cliniques auprès des autorités en dehors de l'obligation de faire un Rapport de fin d'étude.</p>

## 5.8 Proposition de grille pour apprécier la conduite des grandes étapes

Les observations que nous avons faites portent essentiellement sur les différentes étapes du circuit de déclaration des EIG.

Tableau VI : Grille d'appréciation de l'application des grandes étapes de la déclaration des EIG

Critères appréciation des grandes étapes des EIG	Niveau d'application				
	Très bon	bon	Moyen	mauvais	Très mauvais
Recueil des EIG sur le site		X			
Notification des EIG au centre de coordination		X			
Déclaration ou centralisation des EIG à l'ANRS par le moniteur		X			
Traitement et analyse des EIG par l'ANRS	X				
Déclaration des EIG aux autorités et rétro information aux praticiens	X				

Des difficultés sont apparues au niveau de l'activité de recueil, en effet le remplissage des fiches de déclaration des EIG représente souvent une tâche fastidieuse et nous a permis de constater l'existence de trois retards dans la déclaration des EIG sur les sites :

- retard dans le recueil
- retard lié au remplissage des fiches et à la documentation des EIG
- retard lié à l'analyse des fiches par le centre moniteur de Bordeaux (assurance-qualité)

Les étapes de transmission se font de façon rapide en rapport avec les moyens utilisés notamment le développement des technologies de l'information et de la communication.

Les deux dernières étapes (traitement des données et déclaration aux autorités) qui se déroulaient à l'ANRS, n'ont pas fait l'objet de notre travail.

## 5.9 Proposition de grille pour apprécier la déclaration des EIG sur les sites

Nous nous sommes proposés d'établir une grille pour garantir la qualité et faciliter l'évaluation de l'activité de déclaration des EIG sur les sites et au niveau des centres de coordination des essais cliniques. Cette grille comprend les différents items dont l'application pourrait aider à de meilleures déclarations d'EIG.

Tableau VII : Grille d'appréciation des déclarations des EIG sur les sites lors de l'essai Temprano

Critères appréciation de la gestion des EIG	Niveau d'application				
	Très bon	bon	moyen	mauvais	Très mauvais
Connaissance des critères de qualité des EIG de l'ANRS					
Connaissance des RCP et BI des ARV					
Connaissance de la définition et de la classification des EIG					
Connaissance par tous les déclarants du circuit des EIG					
Existence de procédures décrivant le circuit des déclarations					
Compréhension du formulaire de déclaration des EIG					
Existence d'un schéma clair du circuit des déclarations					
Connaissance des EIG par les malades					
Information des malades sur les EIG					
Recherche systématique d'EIG lors des visites					
Remplissage correcte et complète des fiches de déclaration					
Temps de remplissage des fiches de déclaration					
Implication des malades ou association de malades dans la déclaration des EIG					
Suivi de l'EIG jusqu'à résolution					
Respect des délais de notification au centre coordonnateur					
Intérêt accordé à la gestion des EIG par l'équipe de coordination de l'essai (Existences de réunion, de chargé de déclaration des EIG)					
Imputabilité (et causalité) des EIG					
Documentation de tous les cas d'EIG					
Respect des délais de déclaration des EIG au promoteur					
Rétro information aux investigateurs sur les sites					

Cette grille pourrait aider à identifier puis de corriger les points faibles éventuels lors de l'activité de déclaration des EIG sur les sites.

## **6- Discussion**

Notre discussion portera sur les points suivants :

- contexte ivoirien en matière de pharmacovigilance
- rôle du pharmacovigilant dans l'équipe de recherche
- activité de pharmacovigilance menée sur le site ANRS d'Abidjan
- essai Temprano et déclaration des EIG
- implication des malades ou association de malade dans la déclaration des EIG

### **6.1. Contexte Ivoirien**

Il n'existe pas de cadre réglementaire et législatif dans le domaine de la déclaration des EIG lors des essais cliniques en Côte d'Ivoire, ne rendant pas obligatoire les déclarations des EIG surtout ceux inattendus survenus lors des expérimentations cliniques.

Le manque de structures de pharmacovigilance fonctionnelles ne permet pas au pays de veiller aux respects des réglementations de l'OMS, notamment en matière de déclaration immédiate des EIGI, de présentation d'un plan de pharmacovigilance avant la conduite de l'essai et de conduite de l'activité de vigilance lors des essais cliniques. Cette situation ne permet pas non plus la prise de décision et le déclenchement d'alerte.

Il est à noter que les faux médicaments (Selon la définition de l'OMS, les médicaments contrefaits sont des médicaments délibérément et frauduleusement étiquetés pour tromper sur leur identité et/ou sur leur origine. Cette définition s'applique aussi bien aux médicaments de marque déposée qu'aux produits génériques ; On trouve dans les contrefaçons de médicaments des produits avec des principes actifs corrects, avec des principes actifs erronés, sans principes actifs, à des doses trop faibles ou trop fortes, ou avec des conditionnements falsifiés), la traçabilité difficile de certains médicaments génériques, la pharmacopée traditionnelle et la médecine chinoise, pullulent sur le marché ivoirien et ne rendent pas facile les activités de déclaration notamment celle de la causalité en cas de survenue d'EIG, du fait de la non maîtrise des interactions avec les antirétroviraux.

### **6.2. Rôles du promoteur et de l'équipe Temprano dans la déclaration des EIG**

Le protocole de l'essai Temprano et les documents de procédures et de normes de l'ANRS mentionnent très clairement les rôles des différentes composantes impliquées lors de la conduite de l'essai dans la déclaration des EIG.

Sur le site ANRS, il n'y avait pas de spécialiste de pharmacovigilance, cependant cette activité était assurée par un moniteur d'études clinique conformément aux textes de l'ANRS.

Lors de notre étude nous avons remarqué la volonté de respecter les procédures au niveau des différentes composantes de l'équipe de l'essai Temprano et au service vigilance de l'ANRS. La pratique du terrain a relevé quelques difficultés qui pourraient aisément être surmontées. Sur les sites cliniques, l'on aurait tout aussi pu être confronté quelques fois au fait que les médecins n'énoncent pas toujours

clairement aux patients tous les effets indésirables possibles encourus, de peur d'une mauvaise observance du traitement par le malade (Biron, 1999). Ces difficultés n'occultent pas la qualité du travail fait par toute l'équipe du site PACCI pour assurer de bonnes déclarations des EIG.

Pour autant que le service de Vigilance des essais de l'ANRS soit plus proche des sites en initiant des échanges (par visioconférence,..) plus fréquents pour un suivi régulier et dissiper tout malentendu pour des déclarations d'EIG bien faites.

### **6.3. Activité de vigilance**

L'activité de vigilance n'est pas toujours une priorité dans l'étude, qui apparaît dès lors comme un compromis patient/investigateur, tant pour le malade qui recherche des soins et obtient une prise en charge gratuite et globale, que pour l'investigateur qui cherche à recruter le nombre maximal de patient pour atteindre les objectifs du projet.

Souvent perçue comme un œil extérieur ou de contrôle dans la conduite d'un essai clinique, cette activité devrait être perçue plutôt comme une discipline complémentaire et intégrée dans la conduite de l'essai. Les médecins cliniciens ont tendance à percevoir le pharmacovigilant comme celui qui cherche un peu les problèmes partout, ce qui n'est pas totalement inexact car cette activité peut entraîner un amendement au protocole, une suspension voire l'arrêt de l'étude en cas de survenue d'une pléthore d'EIGI pouvant impacter la balance bénéfices/risques.

Il serait d'ailleurs bien de disposer d'un médecin ou pharmacien, chargé de pharmacovigilance, qui s'y consacrerait entièrement ; à défaut d'une unité de pharmacovigilance dans chaque site ANRS pour aider l'unité de vigilance des essais à Paris qui se consacrerait dès lors à la coordination et aux activités de formation et de rédaction des documents techniques.

Au niveau de la déclaration des EIG, la mise sur pied d'une unité de pharmacovigilance serait un atout pour un meilleur suivi de tous les projets de recherches et essais cliniques qui se déroulent sur le site PACCI. Ce projet paraît réaliste car le fonctionnement d'une unité de pharmacovigilance ne demande pas beaucoup de matériel se limitant à un ou deux ordinateurs, un logiciel, imprimante et photocopieuse (Spriet, 2004).

### **6.4. Essai Temprano et déclaration des EIG**

La particularité de cet essai est la recherche des événements indésirables en rapport avec la mise sous traitement précoce des PVVIH. L'essai est donc mené de sorte que de façon exhaustive, ces événements soient rapportés, afin de mieux apprécier le rapport bénéfices/risques de cette nouvelle stratégie thérapeutique à l'étude. L'un des atouts de Temprano est qu'il se déroule sur une période relativement longue pour le suivi des patients (30 mois / patient) et porte sur une population de 2000 patients.

Ce qui lui vaut d'échapper aux reproches généralement faits aux essais cliniques sur « population suivie homogène, faible taille de la population d'étude et courte durée d'étude qui sont autant de limites des essais cliniques dans la détection des EIGI et aussi des EIG tardif » (Bissona *et al*, 2003).

Cet essai dans sa conduite est un exemple à suivre pour les déclarations des EIG qui y sont faites dans le souci de respecter les règles de bonnes pratiques cliniques.

Nous avons toutefois pu noter quelques retards dans la déclaration des EIG sur les sites :

- retard dans le recueil
- retard lié au remplissage des fiches et à la documentaion
- retard lié à l'analyse du centre moniteur de Bordeaux

Le remplissage manuel par la recherche des informations sur les bases de données de l'essai des patients présentant un EIG, est une tâche fastidieuse à laquelle le déclarant consacre beaucoup de temps. Une automatisation de la fiche de recueil a été envisagée en vue de rendre plus rapide la déclaration, en agissant notamment sur la période de remplissage des fiches de déclaration. Cela pourrait faciliter et réduire le temps de déclaration des EIG au promoteur en agissant également sur l'étape de l'équipe de Bordeaux, qui ne concerne pour la plupart que la conformité des informations fournies avec celles disponibles sur les bases de données de l'essai clinique.

### **6.5. Implication des associations de malades**

Pour les patients, l'essai Temprano contribue beaucoup à l'amélioration de leur qualité de vie, en leur permettant d'avoir des médicaments et un suivi médical gratuit. Ces derniers se gênent pour évoquer certains EIG pour ne pas embarrasser le bienfaiteur (soignant) en remettant en cause le traitement donné.

Les sous-déclarations sont fréquentes, en effet la plupart des malades qui étaient sans activités rémunératrices et éprouvaient des difficultés financières, percevaient les frais de transport lors des visites dans le cadre de l'essai comme un moyen de subsistance non négligeable dans le contexte socio-économique des pays à ressources limitées. Certains malades n'hésitent donc pas à se rendre à l'hôpital pour le moindre mal souvent imaginaire. Les investigateurs qui sont conscients de ces pratiques redoublent de vigilance, ce qui est susceptible d'entraîner des sous déclarations en ne déclarant que les évènements rapportées dont la certitude a été assurée.

Dans le cadre du recrutement des malades atteints de VIH/Sida, les associations de malades (Réseau des Personnes vivant avec le VIH/Sida (RIP+)) sont associées. Ces dernières n'apparaissent pas dans le circuit de déclaration des EIG au cours de l'essai. Une plus grande implication des malades aiderait à éviter les perdus de vue en partie liée à la survenue des effets indésirables, mais également à une meilleure déclaration de tous les cas d'EIG.

## **7. Recommandations**

### **7.1. Autorités administratives et politiques de Côte d'Ivoire**

\*Redynamiser le système de pharmacovigilance et rendre fonctionnel un centre de pharmacovigilance incluant une base de données sur la pharmacovigilance lors des essais cliniques sur les antirétroviraux en Côte d'Ivoire (autorisation des essais cliniques, recueil des effets indésirables graves, transmission de données,...).

### **7.2. Promoteurs d'études cliniques et chercheurs (ANRS, équipe TEMPRANO, PACCI)**

\*mettre en place une unité de pharmacovigilance au sein de PACCI, pour le suivi des EIG dans tous les projets de recherche de ce site ANRS. Cette unité mènera les différentes réflexions dont celle de l'imputabilité et la documentation, mais aussi la qualité des déclarations des EIG ; Elle pourrait être animé par un spécialiste en pharmacovigilance (médecin ou pharmacien) en collaboration avec les investigateurs et l'équipe de projet.

\*permettre l'automatisation de la fiche de recueil en accord avec l'ANRS, pour faciliter et réduire le temps de déclaration ; et utiliser la technologie des sms pour rendre plus rapide les notifications des EIG entre site d'investigation clinique et centre de coordination de l'essai.

\*prendre en compte certains amendements sur la fiche actuelle de déclaration

\*prévoir un partenariat avec les structures médicales privées (centres de prise en charge des EIG des patients suivis par l'étude) afin de faciliter la documentation des cas d'EIG pris en charge dans ces structures lors des essais.

### **7.3. Centre d'investigation clinique (investigateurs locaux, assistants sociaux, TEC)**

\*sensibilisation de l'équipe de recherche sur l'importance de la déclaration des EIG.

### **7.4. Associations de malades**

\* contribuer à une veille pharmacologique et une documentation des cas d'EIG.

\* s'impliquer dans la déclaration et la résolution des EIG lors des essais cliniques en Côte d'Ivoire; en s'organisant pour identifier et notifier (rapporter fidèlement aux praticiens les effets indésirables graves survenus) les EIG aux investigateurs et aux autorités sanitaires.

## 8. Conclusion

Les antirétroviraux sont des traitements qui par leur efficacité ont aidé au contrôle de l'infection à VIH/Sida dans le monde depuis plus de quinze (15) années. Leur extension aux pays à ressources limités à travers l'initiative « 3 by 5 » a permis de sauver beaucoup de vies humaines et de donner de l'espoir aux personnes vivant avec le VIH/Sida. Cependant, la toxicité des antirétroviraux révélée par la survenue de nombreux effets indésirables graves pourrait mettre à mal tous les efforts consentis, car responsable d'une mauvaise observance des traitements et de résistance des produits. Elle est également à l'origine de conséquences économiques (prise en charge des personnes atteintes, frais d'indemnisation, développement de nouvelles molécules,...) liées à la gestion des conséquences des EIG. Si dans les pays développés cette question de la réglementation des déclarations des EIG a été résolue avec une législation et des structures dynamiques de pharmacovigilance, ce n'est pas le cas des pays à ressources limitées dont la législation et la réglementation dans le domaine quand elles existent ne sont pas appliquées.

Les essais cliniques, sont des moyens utilisés pour vérifier la qualité d'un produit, son efficacité ainsi que la tolérance. Tous les produits pharmaceutiques y sont soumis avant leur mise sur le marché. Ils permettent de prévoir les effets indésirables graves et d'avoir une idée des EIG dont la déclaration lors des essais obéit à des contingences temporelles. Le développement des thérapeutiques sur le VIH/Sida a permis la mise sur pied de plusieurs essais cliniques, parmi lesquels il convient de distinguer les essais de stratégies thérapeutiques, qui eux visent à comparer plusieurs stratégies de traitement. La déclaration des EIG lors des essais cliniques en général sur les antirétroviraux, donne une première idée des effets indésirables graves du médicament à l'étude.

L'essai Temprano est un exemple aussi bien dans la conception que dans la mise en œuvre du circuit de déclaration des EIG. En effet, tout au long de la durée de notre travail sur le terrain, nous avons bien pu nous rendre compte de la bonne organisation et la bonne gestion des EIG du promoteur et du centre de coordination. Les résultats présentés sur les déclarations des EIG lors de l'essai Temprano sont bons. Toutefois, une amélioration de ce système prenant en compte certaines propositions telles que le « Projet de mise en place d'une unité de pharmacovigilance sur le site ANRS d'Abidjan » et l'automatisation des fiches de déclaration entre le centre coordonnateur et le promoteur ainsi qu'une plus grande implication des malades ou associations de malades dans cette activité, pourraient être d'un grand apport dans l'activité.

Les essais de stratégies thérapeutiques tel que Temprano dans les pays à ressources limités, sont gérés par le promoteur dans son volet pharmacovigilance, dans le respect des normes internationales adaptées aux contextes locaux ce qui devrait inspirer les décideurs dans les pays à ressources limités. Les systèmes de santé des pays à ressources limitées ont besoin d'un meilleur encadrement des essais cliniques qui s'y développent de plus en plus, ainsi que de l'activité de pharmacovigilance qui en découle.

La déclaration des EIG, composante importante de la qualité des essais cliniques et de la sécurité des patients doit être standardisée, régulièrement évaluée et prise en compte prioritairement désormais dans la conduite des essais clinique sur le Sida dans les pays à ressources limitées.

## 9. Références bibliographiques

AFSSAPS (2005). Bonne pratiques de pharmacovigilance. Arrêté du 28 avril.

Agence européenne du médicament (EMA). «Guidelines on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use»

ANRS (2008). Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement.

ANRS (2007). Protocole Essai ANRS 12136 « Temprano » : Bénéfices et risques d'un traitement antirétroviral précoce et d'une prophylaxie par 6 mois d'INH chez des adultes infectés par le VIH ayant entre 250 et 500 CD4/mm<sup>3</sup> à Abidjan, Côte d'Ivoire. Version n°3.3 du 15 Juillet.

Baumann M., Deschamps J-P. (1991). Projets de recherche et mémoires en santé publique et communautaire : Guide pratique - Paris : CIE. - 159 p.

Barton L. Cobert et Pierre BIRON (2001), Pharmacovigilance from A to Z, Malden, Blackwell Science, 2001, 235 p.

Bentue-Ferrer D., Schuck S., Zekri O., Allain H., CHAPERON J. Méthodologie de l'évaluation des médicaments : principes et généralités.

Bissona G. Grossa R. Millerb V. Wellerc I. Walkerd A. (2003). Monitoring of long-term toxicities of HIV treatments: an international perspective. AIDS, 17:2407–2417.

Biron P. (1999). La pharmacovigilance de A à Z. Édition électronique et évolutive, révisée en septembre. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7. [www.pharmco.umontreal.ca](http://www.pharmco.umontreal.ca).

Carra A, Aminb J. (2009). Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. AIDS 2009, 23:343–353.

Chippaux J-P. (2004). La pratique des essais cliniques en Afrique. IRD éditions. Paris, France. 318 p.

Dangoumau J. Evreux JC. Jouglard J. (1978). Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie*. 33: 373-381

Diallo A., Blesson S, Rekacewicz C, Lemahieu-Monribot, Bouxin-Metro A, Bazin B .ANRS. (2009). Gestion des evenements indésirables graves survenus dans le cadre des essais et des cohortes dont l'ANRS est promoteur dans les pays en développement. PV6S1 , Version n°1 du 8 janvier. 9p.

Dié-Kacou H. Kamagaté M. Daubrey PT. Kakou K A. Bamba-Kamagaté D. (2007). Connaissance de la pharmacovigilance et déclaration des effets indésirables par des praticiens ivoiriens. Département de pharmacologie clinique, université Cocody, Abidjan, Côte-d'Ivoire. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique Vol 55, N° 1S - octobre. pp. 18- 48.

Eholié S P. Ekouévi D K. (2010). Analyse situationnelle de la pharmacovigilance des antirétroviraux en Côte d'Ivoire. Ministère de la santé de Côte d'Ivoire.

Guidigbi H S S. (2009). Contrôle du respect des Bonnes Pratiques Cliniques dans les pays à ressources limitées : Étude du cas de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso. Mémoire de master santé internationale.

Hanna M N. (2007). Contrôle qualité des essais thérapeutiques sur le sida en Afrique: cas du trivastan à Abidjan. Mémoire de master santé internationale.

Hersan C. (1991). Vade-mecum assurance qualité - Paris : Lavoisier. 157 p.

ICH (International Conference on Harmonisation) of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (1994). ICH harmonised tripartite guideline. Clinical safety data management : Définitions and standards for expedited reporting. E2A current *step 4* version dated 27 October.

Mendy B Y. (2011). Réglementation du médicament dans l'UE. Rapport de stage-Master. ANRS-Paris.

Mamadjima M. (2009). Monitoring de la toxicité des effets indésirables des antirétroviraux dans des cohortes de patients VIH-positifs en Afrique de l'ouest

OMS (1995). Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels - OMS, série de rapports techniques, No. 850, Annexe 3 (Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments) - Sixième rapport . 44 p.

OMS (2004). Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées : Recommandations pour une approche de santé publique. Genève, Suisse. 68 p.

Salmi L. R. Lawson-Ayayi S. Hajjar M. Salomon R. Grémy F. Les systèmes de vigilance.

Spiret Alain, Dupin-Spriet T. (2004). Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. 3ème édition revue et augmentée. Suisse: Karger. 273 p.

WHO (2004). Pharmacovigilance : ensuring the safe use of medicines. Geneva, WHO, October.

WHO (2000). Surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments: Guide pour la création et le fonctionnement d'un centre de pharmacovigilance. The Uppsala Monitoring Centre. (UMC), WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala, Sweden.

## 10. Liste des illustrations

Figure 1 :	schéma de la gestion des EIG par l'ANRS lors des essais.....	11
Figure 2 :	Carte de la Côte d'Ivoire .....	13
Figure 3 :	Schéma du circuit de déclaration des EIG lors de l'essai Temprano.....	23
Figure 4 :	Répartition des évènements indésirables graves en fonction de leur nature .....	24
Figure 5 :	comparaison des délais de notification (noir) des EIG des investigateurs au centre de coordination et de déclaration (rouge) des EIG du centre de coordination au promoteur.....	25

## 11. Liste des Tableaux

Tableau I :	synthèse de textes législatifs et réglementaires français sur la pharmacovigilance.....	18
Tableau II :	Niveau de remplissage des (11) items de la fiche de déclaration en fonction du type d'évènements indésirables graves observés.....	26
Tableau III :	Répartition des EIG en fonction du temps de la transmission .....	27
Tableau IV :	Propositions de modifications des items du formulaire de déclaration des EIG	28
Tableau V :	Récapitulatifs des remarques à chacune des étapes du circuit de déclaration des EIG.....	29
Tableau VI :	Grille d'appréciation de l'application des grandes étapes de la déclaration des EIG.....	31
Tableau VII :	Grille d'appréciation des déclarations des EIG sur les sites lors de l'essai Temprano .....	32

## **12. Annexes**

**Annexe 1 : fiche de déclaration initiale d'EIG**

**Annexe 2 : Protocole de l'essai Temprano**

**Annexe 3 : Document ANRS PV6S1 du 8 janvier 2009**

**Annexe 4 : Déclaration des SUSARs dans le cadre de cross-protocol**

**Annexe 5 : Grade ANRS des EIG**





## **Annexe 2 : Protocole Essai 12136 « Temprano »**

**Annexe 3 : Document ANRS PV6S1 du 8 janvier 2009**

## **Annexe 4 : Déclaration des SUSARs dans le cadre de cross-protocol**

## **Annexe 5 : Grade ANRS des EIG**