



Université Senghor

Université internationale de langue française
au service du développement africain

Opérateur direct de la Francophonie

Contrôle du respect des Bonnes Pratiques Cliniques dans les pays à ressources limitées : *Etude du cas de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso*

Présenté par

Hugues Serge Sègla GUIDIGBI

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

Département Santé

Spécialité Santé Internationale

le 23 avril 2009

Devant le jury composé de :

Dr Christian MESENGE :

Directeur du Département Santé de l'Université Senghor

Président

Dr Claire REKACEWICZ :

Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatite virales Paris France

Examineur

Dr Sani KOZMAN :

Consultant international VIH, Président d'une ONG de PVVIH

Examineur

Remerciements

Ce mémoire est le fruit d'un partenariat entre l'Université Senghor d'Alexandrie, l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS) et le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso au Burkina-Faso.

J'exprime toute ma gratitude à **Mme Alice Mounir** et au **Dr Christian Mésenge**, respectivement Assistance de direction et directeur du Département Santé de l'Université Senghor, au **Dr Claire Rekacewicz** de l'ANRS et au **Dr Serge Diagboug**a directeur du Centre Muraz pour leur contribution à la réussite de cette colopération.

J'adresse également mes remerciements à mon directeur de mémoire, **Dr Nicolas MEDA** qui n'a ménagé aucun effort pour m'initier au monde de la recherche clinique.

Je ne saurais taire l'attention particulière dont j'ai fait l'objet de la part du **Dr Paulin FAO**, du **Dr Clarisse GOUEM** et de tout **le personnel de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso**.

J'exprime aussi ma reconnaissance au **Pr Jean-Daniel Rainhorn**, professeur associé à l'université Senghor, pour sa disponibilité et ses conseils qui m'ont été très utiles pour la finalisation de ce travail.

Mes remerciements vont aussi à l'endroit :

- de **tous les autres professeurs associés de l'université Senghor**;
- de tout **le personnel de l'université Senghor**;
- et du **Dr Mina HANNA**, coordonnateur du projet ANRS 12175 d'élaboration d'indicateurs de qualité des essais cliniques dans les Pays En Développement (PED), pour son soutien.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

- mon épouse **Lutécia ZOHOUN**, ma compagne et complice
- **mes parents, mes frères et sœurs** pour leur soutien permanent
- mes amis **Jonas GBAGUIDI** et **Landry HOUNKANRIN** qui n'ont pas pu faire, avec moi, ce parcours de master 2 en Développement spécialité Santé Internationale.

Résumé

Les pays à ressources limitées ont connu ces trente dernières années plusieurs dérives concernant le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) dans les essais cliniques.

Ce mémoire décrit une étude de la conformité des modalités de mise en place et de conduite de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso, aux Bonnes Pratiques Cliniques internationales. En me basant sur cette étude de cas, j'y propose des stratégies visant à faciliter la promotion du respect des BPC dans les pays à ressources limitées.

En effet, il ressort de l'étude de cas de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso, que la plus part des BPC internationales peuvent être respectées dans les pays à ressources limitées. Les principaux points de non-conformité constatés étaient la non-conformité du consentement d'une des participantes de l'essai et le retard dans la déclaration des Evènements Indésirables Graves (EIG).

Il est donc temps que les pays à ressources limitées aillent au-delà de la constitution de comités d'éthique se contentant de donner leurs avis sur les essais cliniques et qu'ils se dotent d'instances de régulation et de contrôle de la recherche clinique, chargées de promouvoir le respect des BPC sur leurs territoires.

Mot-clefs

Essai clinique, Bonnes Pratiques Cliniques, contrôle de qualité, audit, inspection, pays à ressources limitées.

Abstract

For the last two decades, the developing Countries have known several trends regarding compliance with Good Clinical Practice (GCP) in clinical trials. This thesis describes a study on the compliance of the International Good Clinical Practice in establishment and conduct of the clinical trial ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora in Burkina Faso. Relying on this case study, we suggested some strategies to facilitate the promotion of respect for GCP in developing countries.

Indeed, it is clear from the case study of the clinical trial ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora Burkina-Faso, that most of international GCP can be observed in developing countries. The main recorded points of non-compliance were the non-compliance of the consent of one participant and the delay in reporting some serious adverse events (SAE).

It is time for developing countries to go beyond the establishment of ethics committees which give their opinion on clinical trials, and set up regulatory and control agency of clinical research to promote respect for GCP in their territories.

Key-words

Clinical trials, Good Clinical Practices, quality control, audit, inspection, developing countries.

Liste des acronymes et abréviations

- **AED** : Association Espoir pour Demain
- **ANRS** : Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales
- **ARV** : Médicaments Antiretroviraux
- **BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques
- **CHUSS** : Centre Hospitalier et Universitaire Sanou Souro
- **CIOMS** : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales
- **CNSS** : Caisse Nationale de Sécurité Sociale
- **CRF** : Cahier d’Observation
- **EIG** : Evènements Indésirables Graves
- **EV** : Association Espoir et Vie
- **HAART** : Traitement Antirétroviral Hautement Actif
- **INSERM** : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- **ICH** : International Conference on Harmonisation
- **IP** : Investigateur Principal
- **MEC** : Monitrice d’Essai Clinique
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- **MHRA** : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **OCCGE** : Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PCR** : Polymérase Chaîne Réaction
- **PED** : Pays En Développement
- **PTME** : Prévention de la Transmission Mère Enfant du VIH
- **PVIH** : Personnes Vivant avec le VIH
- **REV+** : Association Responsabilité, Espoir, Vie, Solidarité
- **SAS** : Centre Solidarité et Action Sociale
- **SOP** : Procédures Opératoires Standardisées
- **TME** : Transmission Mère Enfant du VIH

Sommaire

Remerciements.....	i
Dédicace.....	ii
Résumé.....	iii
Mot-clefs.....	iii
Abstract.....	iv
Key-words.....	iv
Liste des acronymes et abréviations.....	v
Sommaire.....	1
Introduction.....	4
1 Problématique.....	4
1.1 Enoncé du problème.....	4
1.2 Questions de recherche :.....	6
1.2.1 Question principale :.....	6
1.2.2 Question secondaire :.....	7
1.3 Hypothèse de recherche :.....	7
1.4 Modèle conceptuel :.....	7
1.5 Objectifs:.....	8
1.5.1 Objectif principal.....	8
1.5.2 Objectif secondaire :.....	9
2 Revue de la littérature.....	9
2.1 Définition des principaux termes.....	9
2.2 Référentiels internationaux en matière de réglementation des essais cliniques :.....	11
2.3 Méthodologies utilisées dans les études similaires.....	14
3 Méthodologie.....	17
3.1 Schéma d'étude :.....	17
3.2 Contexte de l'étude :.....	17
3.2.1 Description de l'essai clinique Kesho-Bora.....	17
3.2.2 Description du Centre Muraz.....	20
3.2.3 Description de la situation épidémiologique de l'infection à VIH au Burkina-Faso.....	20
3.3 Populations étudiées :.....	22
3.3.1 Critères d'inclusion :.....	22

3.3.2	Critères d'exclusion :	22
3.4	Echantillonnage :	22
3.5	Modalités étudiées et critères de jugement :	22
3.6	Déroulement de l'étude :	23
3.6.1	Collecte des données :	23
3.6.2	Contrôle, saisie et analyse des données :	24
3.6.3	Difficultés rencontrées :	24
3.7	Considérations éthiques :	24
4	Résultats	24
4.1	<i>Description de la population d'étude</i> :	24
4.1.1	Description des personnes interviewées :	24
4.1.2	Description des patientes randomisées :	25
4.2	Mise en place de l'essai	26
4.2.1	Grandes étapes :	26
4.2.2	Modalité 1 : Protocole et amendements	26
4.2.3	Modalité 2 : Qualité de la notice d'information des patientes	27
4.2.4	Modalité 3 : Organisation pratique de l'essai	27
4.3	Conduite de l'essai :	28
4.3.1	Modalité 4 : Recrutement des patientes	28
4.3.2	5-3-2 Modalité 5 : Suivi des patients	28
4.3.3	Modalités 6 : Gestion des données	29
4.3.4	Modalité 7 : Pharmacie	30
4.3.5	Modalité 8 : Laboratoire	30
4.3.6	Modalité 9 : Coordination locale de l'essai	31
5	Discussion :	32
5.1	Principaux résultats	32
5.2	<i>Méthodologie</i>	33
5.3	Commentaires	33
5.4	Perspectives	36
	Conclusion :	40
6	Références bibliographiques :	40
7	Liste des figures :	44

8	Liste des tableaux :	44
9	Annexes	44
9.1	Annexe 1 : Liste des indicateurs et référentiels utilisés lors du contrôle de qualité de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso	45
9.2	Annexe 2 : Guide d'entretien avec le personnel de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso	51

Introduction

Les essais cliniques constituent actuellement, une étape incontournable pour faire la preuve de l'efficacité et de l'innocuité des nouvelles méthodes diagnostiques, thérapeutiques et préventives (Chippaux, 2008). Il s'agit d'expérimentations réalisées sur l'homme, « *en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit de recherche ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à un produit de recherche, d'étudier la façon dont un produit de recherche est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer l'innocuité ou l'efficacité* » (Santé Canada, 2004).

Ils obéissent à des règles éthiques et méthodologiques strictes (Santé Canada, 2004 ; Calès *et al.*, 2001). Tout essai clinique doit garantir la crédibilité de ses données, le bien-être et la sécurité de ses participants (ANRS, 2002 ; CIOMS & OMS, 1981). L'essai doit être mis en œuvre dans le respect rigoureux des normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), réglementaires et législatives du pays dans lequel il est implanté (Macrae, 2007; Spriet et Dupin-Spret, 2004).

Cependant la réalisation des études cliniques se heurtent souvent dans les pays à ressources limitées, à des difficultés d'application des normes de Bonnes Pratiques Cliniques internationales (Muthuswamy, 2005; Bhutta, 2002; Varmus et Satcher, 1997). En effet, ces pays sont caractérisés par des taux d'analphabétisme élevés, un faible accès des populations aux soins, l'absence ou l'insuffisance de capacités de contrôle de qualité et de ressources matérielles, financières et humaines (Hayasaka, 2005; Nundy *et al.*, 2005; Caballero, 2002). Cet environnement particulier, demande plus de vigilance pour que soient respectées les Bonnes Pratiques Cliniques (Angell, 2000).

Qu'en est-il de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso ? A-t-il été mis en place et conduit conformément aux BPC internationales ? Comment promouvoir le respect des BPC dans les pays à ressources limitées ? Telles sont les questions auxquelles j'ai essayé d'apporter des réponses dans ce mémoire.

1 Problématique

1.1 Enoncé du problème

La qualité est une condition *sine qua non* à la reconnaissance des résultats des essais cliniques par la communauté scientifique (Spriet et Dupin-Spret, 2004). Elle correspond dans le domaine des essais cliniques au respect strict des BPC et de la réglementation en vigueur dans le pays hôte de l'essai.

Cette obligation de qualité vise à garantir la crédibilité des résultats et la sécurité aussi bien des participants aux essais cliniques que des futurs bénéficiaires de ses résultats

(Spriet et Dupin-Spret, 2004). Ainsi, avant leur commercialisation ou leur diffusion dans la population générale, les nouvelles méthodes thérapeutiques (médicaments et autres), diagnostiques ou préventives sont testées dans une population humaine restreinte afin de s'assurer de leur efficacité et innocuité. Ces tests ou essais cliniques sont souvent précédés suivant l'objet de la recherche, d'une exploration pré-clinique chez l'animal (Hulhoven, 1998).

Suivant le type de promoteurs, on distingue habituellement deux groupes d'essais cliniques : les essais cliniques promus par l'industrie pharmaceutique et ceux promus par les organismes de recherches académiques ou institutionnels. Les essais cliniques promus par les organismes de recherches académiques ou institutionnelles se distinguent de ceux promus par l'industrie par la typologie et la finalité de leurs recherches (Ménard, 2006; Essevoz-Roulet et Lefevre, 2002). Ils abordent habituellement des sujets moins lucratifs et visent surtout à améliorer les connaissances médicales dans le domaine de la santé publique (prévention, physiopathologie, diagnostic, prise en charge des maladies) (Ménard, 2006). Mais tout comme les essais de l'industrie pharmaceutique, ils sont astreints, au respect strict des BPC.

Cependant, contrairement à l'industrie pharmaceutique qui a une longue expérience d'évaluation de la qualité de ses essais, l'évaluation de la qualité des études cliniques académiques ou institutionnelles est une démarche récente (Essavaz-Roulet et Lefevre, 2002).

En France, ce n'est qu'en 2002, que deux étudiantes en pharmacie Mélanie Essevoz-Roulet et Nathalie Lefevre ont élaboré pour le compte de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), un outil d'évaluation de la qualité des essais cliniques institutionnels (Essavaz-Roulet et Lefevre, 2002). L'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS), un des principaux promoteurs de l'étude Kesho-Bora au Burkina-Faso, a aussi débuté cette démarche en 2002 avec la conception par le groupe d'Action Coordinée 5 (AC5) d'une liste d'indicateurs d'évaluation de la qualité des sites d'investigation clinique (Hanna, 2007).

Dans les pays à ressources limitées, la démarche d'évaluation de la qualité des études cliniques institutionnelles est encore plus récente. C'est en 2007 que Mina HANNA a adapté au contexte de l'essai clinique ANRS 1269 TRIVACAN en Côte d'Ivoire, la liste d'indicateurs de qualité du groupe AC5 (Hanna, 2007). Cette adaptation a donné naissance en 2008, au projet ANRS 12175 visant à établir des indicateurs de qualité des essais cliniques propres aux pays à ressources limitées.

Mais le retard que les pays à ressources limitées ont à rattraper, est beaucoup plus important. Si les pays développés ont tout au moins une bonne expérience du contrôle de la qualité des études cliniques de l'industrie pharmaceutique, dans les pays à ressources limitées, les contrôles sont encore insuffisants aussi bien pour les études cliniques de l'industrie que pour les études académiques ou institutionnelles (Garrafa et Lorenzo, 2008).

Or, on assiste de plus en plus à une délocalisation des études cliniques dans les pays à ressources limitées (Shah, 2007a; Chippaux, 2005; Hayasaka, 2005). A titre illustratif, la firme pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK) a réalisé en 2006 plus de la moitié de ses tests thérapeutiques en dehors des

pays développés (Shah, 2007a). Les motivations de cette délocalisation accrue vers les pays à ressources limitées sont multiples : coût faible des essais, forte morbidité, recrutement facile des participants, faible accès des populations aux soins et moins d'exigences règlementaires (Shah, 2007a; Hayasaka, 2005). Mais cette délocalisation des essais cliniques, ne s'accompagne malheureusement pas, toujours d'une délocalisation de la qualité.

En 1996, la firme pharmaceutique Pfizer a testé sur des enfants, au Nigéria, sans autorisation du comité d'éthique national et sans consentement éclairé des parents, en pleine épidémie de méningite, un nouvel antibiotique le Trovan® (Béréterbide et Hirsch, 2008; Chippaux, 2005). Alors qu'il existait d'autres molécules telles que le chloramphénicol huileux et les céphalosporines de troisième génération, qui avaient déjà prouvé leur efficacité. Cet épisode de non respect des normes de BPC internationales s'est soldé par onze (11) morts et de nombreuses séquelles chez les enfants (Chippaux, 2005). En 2005, cette fois-ci au Cameroun, Family Health International a réalisé un essai clinique sur les propriétés prophylactiques du Ténofovir alors que les prostituées sur lesquelles le produit a été testé, avaient du fait de son coût élevé, peu de chance d'avoir accès au ténofovir à la fin de l'étude (Guedj, 2008).

L'application de certaines normes de Bonnes Pratiques Cliniques internationales, peut paraître en effet délicate, dans les pays à ressources limitées. Peut-on parler de liberté de choix lorsqu'on sait que l'alternative qui s'offre à un patient refusant de participer à une étude clinique est l'absence de soins adéquats ? Quelle valeur peut-on donner à un consentement éclairé signé par un patient illettré ?

Les diverses déviations que connaissent les pays à ressources limitées, ne doivent pas cependant, leur faire interdire la réalisation des études cliniques sur leur territoire. La plupart des pathologies endémiques dans ces pays, demeurent encore sans remèdes adéquats. Ces affections tropicales endémiques dans ces pays, n'intéressent pas en effet les firmes pharmaceutiques, du fait du faible poids économique que représentent les populations des pays à ressources limitées (Millet, 2006 ; de Francisco, 2002). Sur 1393 médicaments commercialisés entre 1975 et 1999, seulement 16 soit environ 1% concernaient les maladies tropicales (Trouiller *et al.*, 2002).

Ce qui nous paraît important, est que nos pays s'assurent de la qualité des études menées sur leurs territoires.

Le présent mémoire s'inscrit dans cette dynamique de contrôle de la qualité des études cliniques réalisées dans les pays à ressources limitées d'une manière générale et plus spécifiquement des études cliniques institutionnelles.

1.2 Questions de recherche :

1.2.1 Question principale :

L'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora a-t-il été mis en place et conduit au Burkina-Faso conformément aux BPC internationales ?

1.2.2 Question secondaire :

Comment promouvoir le respect des BPC dans les pays à ressources limitées ?

1.3 Hypothèse de recherche :

Je formule pour cette étude, l'hypothèse que l'on peut réaliser dans les pays à ressources limitées, des essais cliniques de bonne qualité, respectant les BPC de la Conférence of Harmonization (ICH) (Santé Canada, 2004), les déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008), les lignes directrices du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) (CIOMS et OMS, 2003) et la charte d'éthique de l'ANRS pour la recherche dans les pays en développement (ANRS, 2002).

1.4 Modèle conceptuel :

Le modèle conceptuel que j'utiliserai pour répondre aux questions posées, considérera la qualité ou le respect des BPC et de la réglementation en vigueur dans le pays hôte des essais, comme la partie émergée de l'iceberg des essais cliniques.

Cet iceberg sera constitué à sa base, par l'environnement externe des essais cliniques, composé :

- du cadre législatif et réglementaire des essais cliniques dans pays hôte de l'essai;
- du cadre institutionnel du pays hôte (structures de contrôle et de réglementation des essais cliniques, comité d'éthique, associations de malades...);
- de la présence de ressources humaines qualifiées (chercheurs formés à la recherche clinique) ;
- de la présence de ressources matérielles adéquates (infrastructures et autres)
- du niveau d'éducation de la population du pays hôte de l'essai;
- du niveau d'accès de cette population aux soins;
- et de son niveau socio-économique (de Cenival, 2008 ; Hayasaka , 2005 ; Nundy S *et al.*, 2005 ; Caballero, 2002 ; Fagot-Largeault, 2000 ; Rabeharisoa *et al.*, 2000).

Le milieu de l'iceberg, sera occupé par l'environnement interne des essais, caractérisé par:

- l'utilisation de Procédures Standards Opératoires (SOP) ;
- la réalisation de contrôles de qualité de l'essai ;
- la réalisation d'audits ;
- l'archivage correct des documents de l'essai ;
- l'existence de ressources humaines qualifiées ;
- l'existence de ressources matérielles et financières adéquates (Santé Canada, 2004 ; Spriet et Dupin-Spret, 2004 ; Calès *et al.*, 2001).

La figure 1 ci-dessous illustre ce modèle conceptuel.

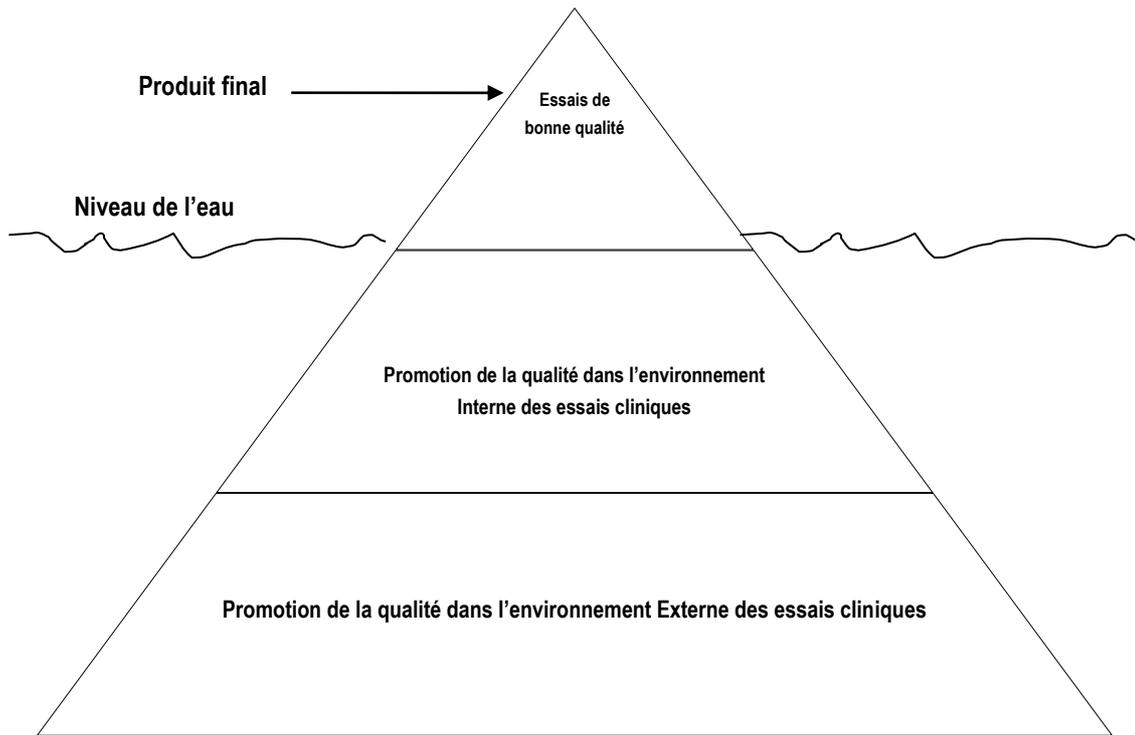


Figure 1 : Modèle conceptuel représentant les déterminants de la qualité des essais cliniques

La qualité n'est donc que le résultat d'un environnement interne et externe favorable. Une insuffisance de promotion de la qualité, dans l'environnement externe ou interne de l'essai, enfonce l'iceberg dans l'eau et entraînera une réduction du nombre d'essais cliniques de bonne qualité. A l'inverse, une bonne promotion de la qualité dans l'environnement interne ou externe, fera émerger plus d'essais cliniques de bonne qualité.

La présente étude interviendra au niveau de l'environnement interne des essais cliniques, par la vérification de la conformité aux BPC internationales de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso, mais aussi au niveau de l'environnement externe, par les stratégies qu'elle proposera pour promouvoir le respect des BPC dans les pays à ressources limitées.

1.5 Objectifs:

1.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de :

comparer les modalités de mise en place et de conduite de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso aux BPC de l'International Conference of Harmonization (ICH) (Santé Canada, 2004), aux déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008), aux lignes directrices du CIOMS

(CIOMS et OMS, 2003) et à la charte d'éthique de l'ANRS pour la recherche dans les pays en développement (ANRS, 2002).

1.5.2 Objectif secondaire :

L'objectif secondaire est de :

proposer des stratégies en vue de faciliter la promotion du respect des BPC dans les pays à ressources limitées.

2 Revue de la littérature

Elle sera présentée en trois grandes parties. La première partie sera consacrée à la définition des principaux termes liés à l'étude. Dans la deuxième partie, il sera présenté un résumé critique des référentiels internationaux en matière de BPC. Enfin dans la dernière partie, j'exposerai les méthodologies utilisées dans les études similaires que j'ai recensées.

2.1 Définition des principaux termes

La **recherche clinique** est toute recherche faite sur l'homme en vue d'améliorer les connaissances de la médecine en matière de méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies (CIOMS et OMS, 2003; Association Médicale Mondiale, 2008). D'après la typologie de l'ANRS un des principaux promoteurs de l'étude Kesho-Bora au Burkina-Faso, on en distingue deux types : la recherche clinique interventionnelle et celle non interventionnelle (ANRS, 2009). La recherche non interventionnelle correspond à toute étude n'interférant pas dans les soins des patients (ANRS, 2009).

Il peut s'agir de :

- collections biologiques
- d'études observationnelles sur l'être humain
- ou d'études sur des données

La recherche interventionnelle quant à elle, regroupe :

- la recherche biomédicale (portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou autres produits)
- et la recherche en soins courants (ANRS, 2009).

Les essais cliniques portant sur les médicaments font partie du groupe de la recherche biomédicale. Ils se déroulent habituellement en quatre phases :

- une phase I : qui évalue la tolérance clinique et biologique du produit de recherche sur un petit nombre de volontaires sains ;

- une phase II : qui étudie l'efficacité du produit de recherche sur un petit nombre de sujets malades ;
- une phase III: qui évalue l'efficacité et l'innocuité du produit de recherche sur un nombre important de sujets par le biais, le plus souvent, d'essais cliniques contrôlés et randomisés;
- et une phase IV: qui se déroule après la mise sur le marché du produit de recherche. Elle correspond à une étape de pharmacovigilance où sont recueillies à grande échelle des données supplémentaires sur le produit de recherche (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002 ; Hulhoven, 1998).

Ce long processus dure en moyenne huit (8) et dix (10) ans pour les nouveaux médicaments (Hulhoven, 1998) et nécessite d'importants investissements financiers, humains, matériels et organisationnels qui sont à la charge des promoteurs de l'essai. Ces derniers ont l'obligation de garantir la qualité des essais qu'ils financent (Santé Canada, 2004).

Selon les normes ISO, la **qualité** est l'ensemble des propriétés d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002). Dans le domaine de la recherche clinique, elle correspond au respect des BPC, de la réglementation et des textes législatifs du pays dans lequel la recherche se déroule.

Ces **BPC** constituent des normes de qualité éthiques et scientifiques internationales qui régissent la conception, la réalisation et la valorisation des recherches cliniques (Santé Canada, 2004). Leur respect est garanti dans la recherche clinique par la mise en place obligatoire d'un **système d'assurance qualité**.

Ce système est un ensemble « *de mesures pré-établies et systématiques garantissant que l'essai est réalisé conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et que les données sont produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives* » (Santé Canada, 2004). Il comporte plusieurs composantes dont le contrôle de qualité et l'audit.

Le **contrôle de qualité** consiste à vérifier la conformité de l'étude aux BPC (Santé Canada, 2004). Il peut être réalisé à tout moment de l'étude : au cours de sa mise en place, de sa conduite ou à sa fin. Habituellement, un contrôle permanent de qualité des études est assuré par l'équipe de recherche afin de corriger au fur à mesure les points de non-conformité. Outre ces contrôles de qualité, une vérification de la qualité des recherches est aussi réalisée lors des audits et des inspections des études cliniques.

Les **inspections** sont en fait « *des examens officiels effectués par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié* »(Santé Canada, 2004).

Les **audits** quant à eux, correspondent à « *un examen indépendant et méthodologique des activités et des documents relatifs à la recherche en vue de déterminer si les activités liées à la mise en place et au suivi de cette recherche ont été conduites et si les données y afférentes ont été recueillies, analysées et rapportées dans le respect du protocole, des procédures opératoires standardisées pré-établies, des BPC et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur* » (Ministère de la Santé et des Solidarités, 2006). Ils attestent de la qualité des études et proposent des actions correctrices des points de non-conformité qu'ils identifient.

2.2 Référentiels internationaux en matière de réglementation des essais cliniques :

Ils sont nombreux, mais les plus utilisés sont les BPC de l'ICH (Santé Canada, 2004), les lignes directrices du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS et OMS, 2003) et les déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008).

La genèse de la réglementation des recherches cliniques remonte au siècle dernier (Léchohier, 2004). A la fin de la deuxième guerre mondiale, la communauté médicale mondiale choquée par les atrocités commises par les médecins nazis dans les camps de concentration a élaboré le code de Nuremberg (Brehaut et al, 2008). Ce code a été par la suite complété par plusieurs déclarations et réglementations : les déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008), la déclaration de Manille (CIOMS et OMS, 1981) plus spécifique des pays en voie de développement, les lignes directrices du CIOMS (CIOMS et OMS, 2003) et les Bonnes Pratiques Cliniques internationales (BPC) de l'ICH (Santé Canada, 2004).

Ces déclarations ont contribué à faire de la recherche clinique, un domaine rigoureusement régi, garantissant la sécurité de ses participants et la crédibilité de ses résultats. Elles ont consacré la primauté des droits et du bien-être des participants sur les intérêts de la science et de la société (Association Médicale Mondiale, 2008; CIOMS et OMS, 2003). Toutefois elles ne sont que des recommandations sans obligation juridique. Les textes à obligation juridique sont les lois sur la recherche clinique prises par chaque pays en fonction de son contexte.

Quant aux BPC, elles sont résumées dans la figure 2 ci-dessous (Spriet et Dupin-Spriet, 2004).

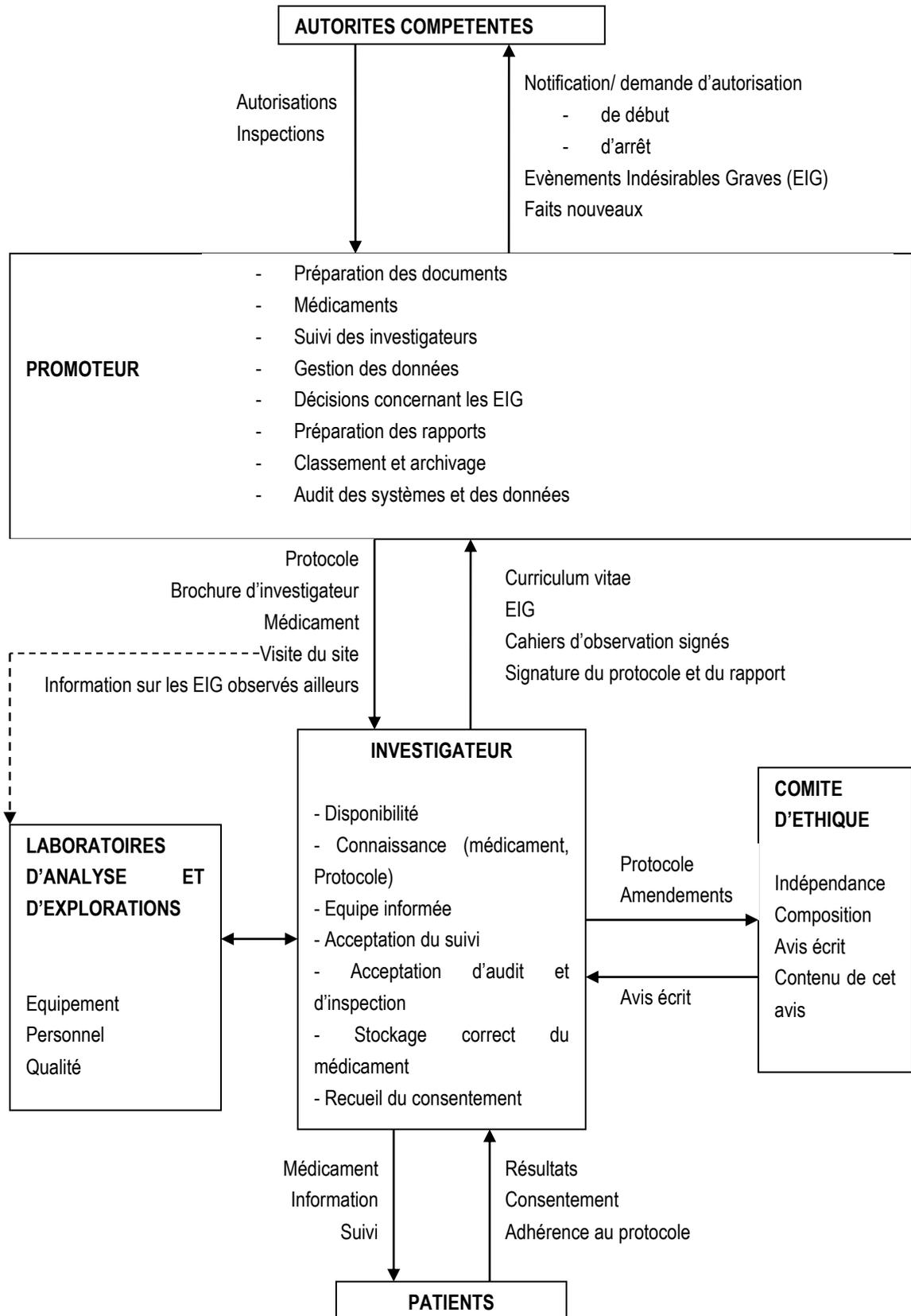


Figure 2 : Organigramme général des Bonnes Pratiques Cliniques (Spriet et Dupin-Spriet, 2004)

Les BPC constituent comme l'indique la figure 1 ci-dessus, les recommandations réglementaires de chacune des parties prenantes des essais cliniques. Je ne détaillerai dans cette rubrique que quelques uns de ces recommandations réglementaires.

Approbation du protocole de recherche, de ses annexes et ses amendements par un comité d'éthique :

Selon les BPC de l'ICH, le protocole des études cliniques et leurs amendements doivent être approuvés par un comité d'éthique indépendant avant leur mise en œuvre (Santé Canada, 2004). La composition de ce comité d'éthique varie suivant les pays. Mais l'ICH recommande qu'il soit composé d'au moins cinq membres dont au moins un membre non scientifique et au moins un membre n'ayant aucun lien avec les structures réalisant l'essai (Santé C, 2004).

Ce comité doit protéger les droits, l'innocuité et le bien-être de tous les participants de l'essai (Santé Canada, 2004). Pour ce faire il s'appuie sur trois grands principes :

- le respect de la personne considérée comme une fin et non comme un moyen ;
- la bienfaisance (d'abord ne pas nuire) ;
- la justice : nul ne devrait expérimenter chez les autres ce qu'il ne veut pas expérimenter chez lui (CIOMS et OMS, 2003; Guedj R, 2008).

Aussi en cas de recherche clinique, dont le siège du promoteur se ne situe pas dans le pays hôte de la recherche, il est recommandé que l'étude soit approuvée simultanément par les comités d'éthique du pays hôte et celui du pays du promoteur (Association Médicale Mondiale, 2008).

Consentement libre et éclairé

Les participants aux essais cliniques doivent donner librement, de manière éclairée et express, leur consentement avant leur inclusion (CIOMS et OMS, 2003). Aucun sujet ne devait être ainsi inclus dans un essai clinique sans son consentement. Mais l'application de ce principe de base de la bioéthique est assez délicate dans les pays à ressources limitées.

Par définition, le consentement doit être libre or comme l'on peut s'en douter, dans un contexte de faible accès aux soins, cette liberté est restreinte. Ne pas prendre part à un essai clinique, revient dans ce contexte particulier, à ne pas avoir accès aux soins (Shah, 2007b).

Le consentement doit être éclairé, c'est-à-dire que le participant doit être informé des avantages et des inconvénients que comporte sa participation à l'essai. Il faut donc pouvoir expliquer dans la langue maternelle des participants et en des thèmes facilement compréhensibles, les modalités de plus en plus complexes des études cliniques (Brehaut *et al.*, 2008).

Le consentement doit être express et donné sans aucune ambiguïté (notifié par écrit par exemple) or la plus part des populations des pays à ressources limitées est analphabète. Il fut alors préconisé, par le CIOMS, la contresignature de la fiche de consentement, par un témoin indépendant de l'équipe de recherche (CIOMS et OMS, 2003). Mais quel crédit accordé à ce témoin ? Sera-t-il toujours indépendant ?

En résumé, il n'existe pas encore de recette miracle pour recueillir le consentement des participants aux essais cliniques dans les pays à ressources limitées. Les solutions dépendent des contextes et du degré d'innovation des parties prenantes de l'essai.

Obligation d'assurer une pharmacovigilance

L'investigateur de l'essai a l'obligation de surveiller, de prendre en charge et de déclarer dans des délais courts, les EIG dont sont victimes les participants à l'essai (Santé Canada, 2004). Ces délais de déclaration des EIG varient entre 24 à 72 heures suivant les promoteurs. Il est de 48 heures ouvrables pour les sites promus par l'ANRS.

Aussi, le promoteur de l'essai doit rédiger et transmettre périodiquement un rapport d'innocuité, aux autorités nationales de la santé et au comité indépendant de surveillance et de suivi de l'essai (Data Safety and Monitoring Board DSMB). Le DSMB est en fait, un comité d'experts indépendants du promoteur et des investigateurs qui examinent les résultats intermédiaires de l'essai et l'innocuité de l'essai (Brun-Buisson, 2005). Il est souvent mis en place dans les essais multicentriques internationaux et peut à tout moment recommander l'arrêt de l'essai (Brun-Buisson, 2005).

Obligation d'assurance qualité

Il est recommandé au promoteur de mettre en place un système d'assurance qualité garantissant le respect des BPC (Santé Canada, 2004). Ce système est habituellement composé de mise en place de Procédures Opératoires Standardisées (SOP), de formation du personnel, de contrôle de qualité, d'audit et d'archivage correct des documents de l'essai.

2.3 Méthodologies utilisées dans les études similaires

La présente étude s'apparente à l'audit d'un essai clinique. Les rapports d'audit du fait de leur caractère confidentiel, ne sont habituellement pas publiés. Toutefois, nous avons pu identifier certaines publications pertinentes.

La première est la Procédure Opératoire Standardisée (SOP) d'audit des sites d'investigation clinique promus par la Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer de la France (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, 2001). Cette SOP décrit les différentes démarches à suivre lors des audits des études promues par la fédération par l'intermédiaire de son Bureau d'Etudes Cliniques et Thérapeutiques (BECT). Il s'agit d'une démarche comportant une phase préparatoire, une phase de conduite proprement dite et une phase de rédaction du rapport d'audit (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, 2001).

La phase préparatoire vise à informer les sites à auditer des modalités de l'audit afin que les dispositions nécessaires soient prises pour son bon déroulement (préparation des documents, informations du personnel et autres). Durant la phase de conduite, l'auditeur ou le vérificateur, après la tenue d'une réunion d'ouverture avec le personnel, réalise les vérifications et les constatations prévues dans le plan d'audit. Cette phase prend fin par une réunion finale au cours de laquelle sont restitués à

l'équipe de recherche les résultats de l'audit. L'audit est ensuite sanctionné par un rapport et un certificat (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, 2001).

Les points à vérifier choisis par la Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer dans sa procédure fédérale /BEC/ N°06-01 sont :

- le respect des exigences règlementaires ;
- l'existence d'un consentement éclairé avant la randomisation ;
- l'existence d'un dossier médical ;
- le respect de la randomisation des patients ;
- la conformité du critère d'évaluation principal ;
- le respect du délai de déclaration des Evènements Indésirables Graves (EIG) ;
- le respect des critères d'éligibilité ;
- la conformité des données du cahier d'observation (CRF) ou du listing des données avec les documents sources des patients ;
- la qualité du remplissage des CRF et validation des corrections ;
- la traçabilité des produits d'étude

(Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, 2001).

Cette SOP est assez adaptée aux audits des études en cours d'exécution. Par contre elle ne pourra pas être utilisée pour évaluer la phase de mise en place des essais ni la phase de leur valorisation. Aussi dans le contexte de l'étude Kesho-Bora au Burkina-Faso, il serait utile que certains points soient vérifiés. En effet la SOP de la Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer de la France n'aborde pas les aspects liés au laboratoire, à la qualité de la conservation des produits et à la coordination de l'essai.

La deuxième étude similaire que nous avons recensée est celle effectuée par Mélanie ESSEVAZ-ROULET et Nathalie LEFEVRE (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002). Ces deux auteurs confrontés à l'absence de grilles d'évaluation propres aux essais cliniques institutionnels, ont élaboré et testé un outil d'évaluation des études cliniques institutionnelles promues par l'INSERM. Cet outil a l'avantage d'évaluer la phase pré-protocole, per-protocole et post-protocole des études cliniques institutionnelles.

En phase pré-protocole l'outil vérifie :

- la qualité du protocole et ses annexes ;
- le respect des exigences règlementaires éthiques (avis favorable conforme du comité d'éthique...) ;
- la prise des dispositions administratives nécessaires (assurance, information des autorités sanitaires et du directeur de l'hôpital) ;
- la prise des dispositions pratiques (présence d'un classeur investigateur, d'un classeur infirmier...) (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002).

En phase per-protocole, l'outil s'intéresse :

- à la conformité des consentements ;

- au respect des critères d'éligibilité ;
- à la déclaration conforme des EIG au promoteur ;
- l'inscription des sujets au fichier national si l'étude est sans bénéfice individuel direct ;
- à la conformité entre les documents sources et les cahiers d'observation (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002).

A la fin de l'essai (phase post-protocole), cet outil aborde :

- la vérification de la réalisation d'une visite de fin d'étude ;
- la vérification de la rédaction d'un rapport de fin d'étude ;
- l'archivage des documents suivant les BPC ;
- la publication des résultats (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002).

L'étude de Mélanie ESSEVAZ-ROULET et Nathalie LEFEVRE relance le débat sur la nécessité d'évaluer la qualité des études cliniques institutionnelles. Mais à l'instar des critères d'évaluation de la Fédération Nationale des Centre de Lutte contre le Cancer, l'outil par mis au point Mélanie ESSEVAZ-ROULET et Nathalie LEFEVRE ne prend pas les aspects liés au laboratoire, à la pharmacie, la coordination des essais et les aspects liés à l'implication de la communauté. Or ces points peuvent avoir un impact important sur la qualité des études, et mériteraient qu'on les aborde surtout dans les pays n'ayant pas déjà une bonne culture des BPC.

L'ANRS un des promoteurs de l'étude Kesho-Bora au Burkina-Faso, s'est aussi lancée en 2002, dans la dynamique d'évaluation de la qualité des essais cliniques institutionnels. Le groupe de travail AC5 de l'agence a élaboré pour cet effet, une liste d'indicateurs de qualité qui évalue certains aspects des essais cliniques : la conformité réglementaire (consentement, EIG), les critères d'éligibilité, le suivi des patients, les critères de jugement et de les inclusions à tort (Hanna, 2007).

Au total les outils décrits ci-dessus, ne prennent pas en compte les aspects liés à l'implication de la communauté et certains domaines d'activités non encore maîtrisés dans les pays à ressources limitées tels que le laboratoire, la pharmacie, la coordination technique et administrative. Ils méritent donc d'être adaptés aux réalités des pays à ressources limitées.

Une première adaptation a été effectuée en 2007 par Mina HANNA au contexte de l'essai clinique ANRS 1269 TRIVACAN en Côte d'Ivoire (Hanna, 2007). Ce premier essai a conduit à la mise en place du projet ANRS 12175 d'élaboration d'indicateurs de qualité des études cliniques adaptés au pays à ressources limitées. Des indicateurs de qualité ont été alors sélectionnés et sont actuellement en cours d'évaluation. Bien que ces indicateurs ne soient pas encore publiés, nous avons pu avoir leur liste, le projet ANRS 12175 et l'étude Kesho-Bora ayant le même promoteur.

Les indicateurs choisis évaluent :

- l'autorisation du comité d'éthique ;
- les consentements ;
- la notice d'information des patients ;
- la liberté de choix ;

- les EIG ;
- l'anonymat ;
- la qualité des données ;
- la gestion de la base informatique ;
- les conditions de prise en charge ;
- la pharmacie ;
- le laboratoire ;
- l'archivage.

Cette liste prend en compte plus de domaines. Mais elle n'est ni structurée par période de la recherche (pré, per et post-protocole), ni par parties prenantes de l'étude clinique et n'indique pas clairement les référentiels ou résultats attendus dans chacune des modalités évaluées. Mais elle a constitué pour moi, une bonne base que j'ai amendée et utilisée pour évaluer la qualité de la mise en place et de la conduite de l'étude Kesho-Bora au Burkina-Faso.

3 Méthodologie

3.1 Schéma d'étude :

L'étude est une évaluation normative rétrospective qui a comparé les modalités de mise en place et de conduite de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso aux normes de BPC de l'ICH (Santé Canada, 2004), aux déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008), aux lignes directrices du CIOMS (CIOMS et OMS, 2003) et à la charte d'éthique de l'ANRS pour la recherche dans les pays en développement (ANRS, 2002).

3.2 Contexte de l'étude :

3.2.1 Description de l'essai clinique Kesho-Bora

Il s'agit d'un essai clinique international, contrôlé, randomisé et ouvert, coordonné par L'OMS (OMS, 2006). Il se déroule simultanément dans trois pays africains au Burkina-Faso (à Bobo-Dioulasso), au Kenya (à Nairobi et Mombasa) et en Afrique du Sud (à Durban). Ses promoteurs diffèrent selon les pays. Au Burkina-Faso, il est promu principalement par l'ANRS, la fondation GlaxoSmithKline et l'OMS.

Le but général de l'essai est d'optimiser l'utilisation des médicaments antirétroviraux durant les périodes anté-partum, intra-partum et post-partum pour prévenir la transmission mère enfant (TME) du Virus de l'Immunodéficience Humaine de type I (VIH1) et de préserver la santé de la mère dans les régions où la majorité des femmes séropositives au VIH sont allaitantes (OMS, 2006).

Pour atteindre ce but, l'équipe de recherche s'est fixée comme objectif principal d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une prophylaxie de la TME par triprophylaxie ARV comparée à une prophylaxie de la TME

par un régime court dans une population de femmes éligibles avec un nombre de CD4+ compris entre 200 et 500 cellules/mm³ (OMS, 2006).

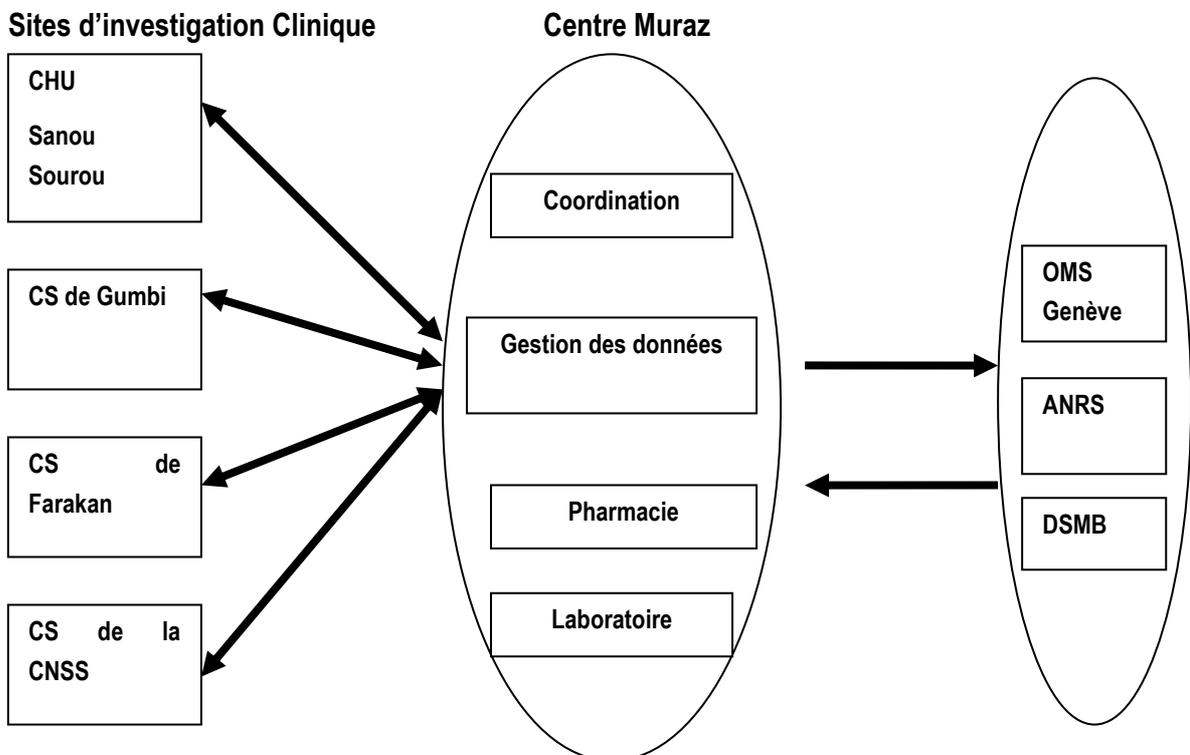
Les critères de jugement de cette comparaison sont :

- le taux de survie sans contamination par le VIH chez les enfants à 6 semaines et à 12 mois, quel que soit le mode d'alimentation de l'enfant;
- le taux de survie sans contamination par le VIH chez les enfants à 12 mois, chez les enfants qui ont été allaités;
- le taux de survie sans signes classant au stade SIDA chez les mères à 12 mois post-partum;
- et l'incidence des événements indésirables graves chez les mères et chez les enfants (OMS, 2006).

Il fut ainsi inclus au Burkina-Faso, 367 femmes enceintes séropositives réparties en deux cohortes :

- une cohorte randomisée composée de 127 participantes sous régime long ARV (AZT+3TC+LPV/r) et 124 participantes sous régime court ARV (AZT, NVP) ;
- et une cohorte observationnelle composée de 59 participantes sous HAART et 57 participantes sous NVP.

Au fil des amendements au protocole, l'essai a été recentré sur la cohorte randomisée, essentielle pour répondre à la question principale de l'essai. Les figures 3, 4, 5 et 6 ci-dessous présentent l'organisation générale de l'essai au Burkina-Faso.



Légende : CNSS= Caisse Nationale de Sécurité Sociale / CHU= Centre Hospitalier Universitaire / CS= Centre de santé

Figure 3 : Schéma de l'organisation générale de l'essai clinique ARNS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso

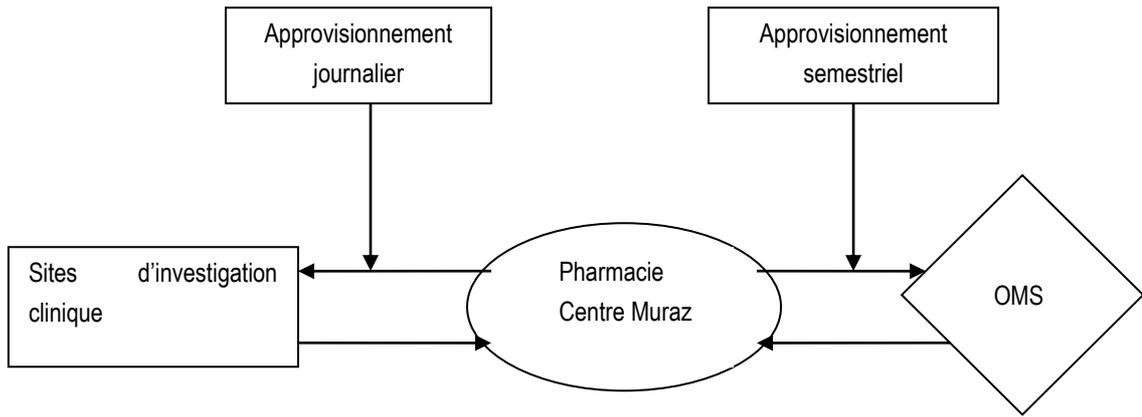


Figure 4 : Schéma du circuit des médicaments de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso

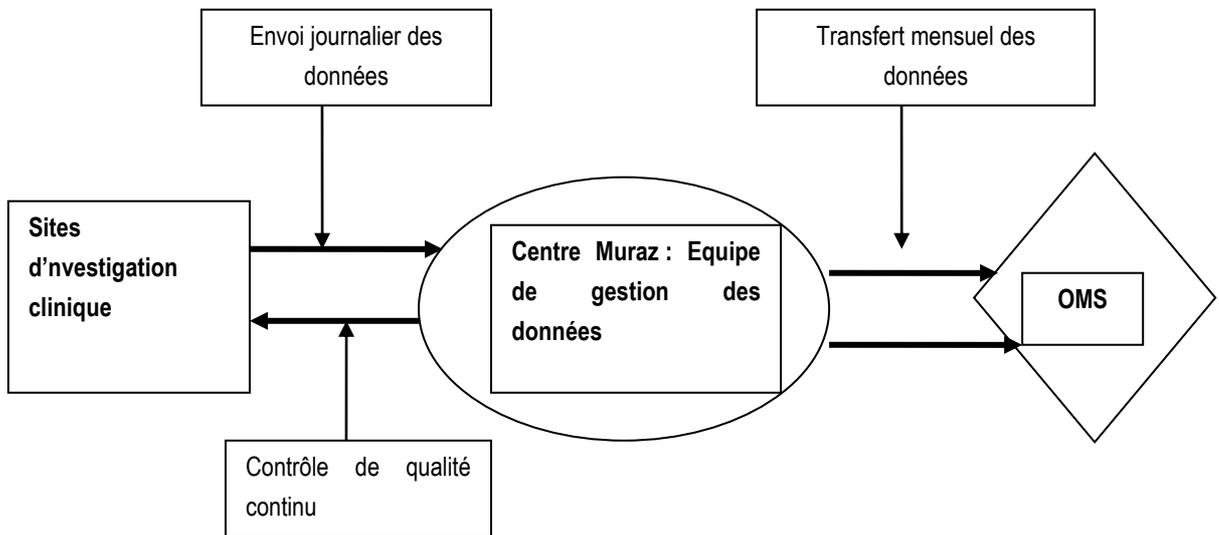


Figure 5 : Schéma du circuit des données de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso

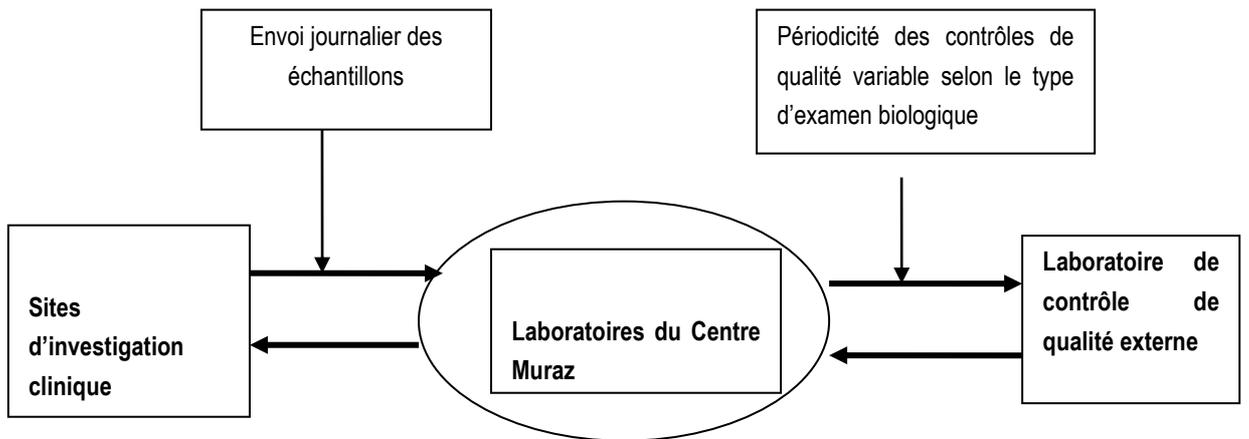


Figure 6 : Schéma du circuit des échantillons biologiques de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso

3.2.2 Description du Centre Muraz

Le Centre Muraz est un centre de recherche biomédicale situé à Bobo-Dioulasso capitale économique et deuxième grande ville du Burkina Faso.

Initialement appelé « Service Général Autonome de la Maladie du Sommeil », le Centre Muraz a été créé en 1939 (Centre Muraz, 1996). En 1956, il prit le nom de Centre Muraz en hommage à son premier directeur Dr Gaston Muraz. Son objectif à sa création, était de faire reculer la trypanosomiase humaine ou maladie du sommeil dans toute l'Afrique Occidentale Française (Centre Muraz, 1996).

Au moment des indépendances, les objectifs du centre ont été élargis et il est devenu membre de l'Organisation et de Coopération et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies (OCCGE) (Centre Muraz, 1996).

En 2001, l'OCCGE a été dissoute, et ses centres de recherches ont rétrocédés aux pays d'accueil respectifs. Le centre MURAZ fut alors placé sous l'égide du Ministère de la Santé du Burkina Faso et érigé en 2007 en Etablissement Public de Santé. Les principales missions actuelles du centre sont : la recherche, la formation et l'expertise. Le centre compte actuellement 283 agents répartis en cinq (05) départements scientifiques :

- le Département des Services d'Appui à la Recherche ;
- le Département de Parasitologie, Entomologie, Mycologie ;
- le Département de Microbiologie, Immunologie ;
- le Département d'Épidémiologie et de Santé Publique ;
- et le Département de surveillance, de contrôle des Maladies à Potentiel Épidémique et Étude des Systèmes de Santé (Centre Muraz, 1996).

Ses principaux axes de recherche sont :

- le développement de techniques alternatives de diagnostic et d'évaluation des traitements ;
- les essais thérapeutiques ;
- la résistance aux médicaments ;
- la santé maternelle et infantile ;
- la socio anthropologie, économie de la santé et systèmes de santé ;
- le développement de stratégies de lutte contre les maladies ;
- l'entomologie et la recherche fondamentale (Centre Muraz, 1996).

3.2.3 Description de la situation épidémiologique de l'infection à VIH au Burkina-Faso

Le Burkina-Faso est un pays francophone de l'Afrique de l'Ouest, étendu sur 274 200 km². Sa population était estimée en 2006, à 13,9 millions d'habitants répartis en plusieurs ethnies : les Mossis (48,6%), les Fulanis (Peul) (7.8%), les Gourmantchés (7%), les Bobos (6.8%) et autres (Ministère des Affaires Etrangères et de la Coopération Régionale du Burkina-Faso, 2008). Il s'agit d'un pays enclavé, limité au Nord par le Mali, au Sud par le Ghana et le Togo, au Sud-est par le Bénin, au Sud-ouest par la Côte d'Ivoire et à l'Est par le Niger comme l'illustre la figure 7 ci-dessous.

Source : http://www.agence-adoption.fr/home/IMG/pdf/Carte_du_Burkina_Faso.pdf

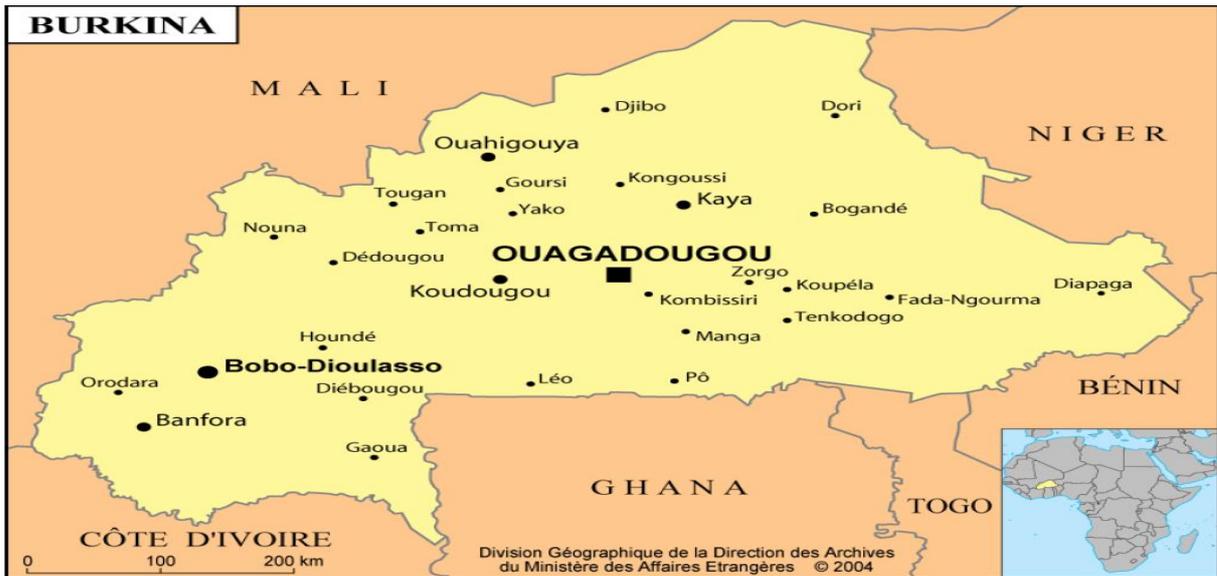


Figure 7 : Carte du Burkina-Faso

Le Burkina-Faso fait partie des Pays les Moins Avancés (PMA) avec un indice de développement humain (IDH) égal à 0,37 en 2007 (PNUD, 2007). Le peuple burkinabè a une grande tradition de migrations à l'intérieur du pays et dans les pays limitrophes à la recherche de terres cultivables. Ce qui engendre des déplacements de populations favorables à la propagation de l'infection à VIH.

En 2006 la prévalence de l'infection au Burkina-Faso, a été estimée à 2,7% (CNLS et ONUSIDA, 2008). Cette prévalence est plus élevée dans les villes (3,8%) et chez certains groupes cibles comme les travailleuses de sexe (16,3%) et les patients tuberculeux (33,4%) (CNLS et ONUSIDA, 2008).

D'après le rapport UNGASS 2008, le Burkina-Faso comptait en fin septembre 2007, 76 sites de prise en charge des PVVIH avec 15888 PVVIH sous ARV (CNLS et ONUSIDA, 2008). Les sites de PTME eux seraient passés de 211 à 400 en 2007. Le taux d'acceptation du dépistage VIH au cours des consultations prénatales était de 65% en 2007 avec un taux de positivité au test VIH égal à 3,1% (CNLS et ONUSIDA, 2008).

Le programme de PTME du Burkina-Faso couvre actuellement 50 districts sanitaires sur 63. Dans les maternités enrôlées, le dépistage du VIH est proposé aux gestantes lors des consultations prénatales. Les femmes dépistées positives au VIH bénéficient d'une monoprophyllaxie à la Névirapine en tout début du travail d'accouchement (CNLS et ONUSIDA, 2008). Mais cette monoprophyllaxie ARV présente des risques d'émergence de résistances à la névirapine et a d'après d'autres essais cliniques réalisés antérieurement un taux de réduction de la TME plus faible que la biprophylaxie ou la triprophyllaxie ARV (Colvin *et al.*, 2007; OMS, 2006, Taha *et al.*, 2006; Rollins *et al.*, 2004). D'où la pertinence de l'étude de l'efficacité et de l'innocuité de la biprophylaxie et de la triprophyllaxie ARV dans les pays où l'allaitement maternel prédomine.

3.3 Populations étudiées :

3.3.1 Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude :

- 22 personnels de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso ;
- les 251 patientes randomisées de l'essai et leurs enfants.

3.3.2 Critères d'exclusion :

Ont été exclues de l'étude, les personnes répondant aux critères d'inclusion et qui n'ont pas souhaité participer à l'étude.

3.4 Echantillonnage :

Il fut effectué un échantillonnage des patientes randomisées, pour le calcul des indicateurs nécessitant l'emploi de supports papiers comme les CRF ou les fiches de consentement. Cet échantillonnage a consisté à un tirage aléatoire simple de 20% des 251 patientes randomisées (soit 51 patientes). L'échantillon a été utilisé pour calculer les indicateurs relatifs à :

- la conformité entre la base de données informatisée et les cahiers d'observation (CRF) ;
- la vérification des consentements et du respect des bras de randomisation.

Les autres indicateurs ont été calculés en considérant toute la population des 251 patientes randomisées par extraction de la base de données informatisée.

3.5 Modalités étudiées et critères de jugement :

La conformité de l'essai a été vérifiée suivant neuf modalités. Ces modalités ont été sélectionnées de concert avec l'équipe de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso, en fonction de leur impact potentiel sur la qualité globale de l'essai et des priorités de l'équipe Kesho-Bora au Burkina-Faso. Les modalités choisies étaient :

Pour la mise en place de l'essai:

- Modalité 1 : Protocole et amendements (avis des comités d'éthique) ;
- Modalité 2 : qualité de la notice d'information des patientes ;
- Modalité 3 : l'organisation pratique de l'essai (assurance, information des associations locales de PVVIH et des autorités locales de santé).

Pour la conduite de l'essai:

- Modalité 4 : recrutement des patientes (Consentement, éligibilité, randomisation) ;
- Modalité 5 : le suivi des patientes (Confidentialité, complétude du suivi, déclaration des EIG) ;
- Modalité 6 : la gestion des données (qualité générale des tables, sécurisation des données, sauvegarde et contrôle de qualité) ;

- Modalité 7 : la pharmacie (traçabilité, rupture de stock, conservation, étiquetage) ;
- Modalité 8 : le laboratoire (étiquetage et stockage des échantillons, réalisation des examens biologiques, contrôle de qualité) ;
- Modalité 9 : la coordination locale de l'essai (monitorings internes et externes, tenue des réunions de coordination, définition des cahiers de charge du personnel).

A chacune de ces modalités, nous avons fait correspondre un référentiel et un ou des indicateur(s) de qualité. Les référentiels ont été tirés comme précisé précédemment, des BPC de l'ICH, des déclarations d'Helsinki, des lignes directrices du CIOMS et de la charte d'éthique de l'ANRS pour la recherche dans les pays en développement.

Les indicateurs choisis étaient :

- soit des indicateurs de qualité proposés par l'équipe du projet ANRS 12175 d'élaboration des indicateurs de qualité des essais cliniques dans les PED ;
- ou des indicateurs spécifiques à l'essai Kesho-Bora, évaluant le respect du protocole de l'essai.

Ces indicateurs ont été par ailleurs, validés par l'équipe de l'essai Kesho-Bora avant leur utilisation et leur liste est jointe en annexe.

3.6 Déroulement de l'étude :

L'étude a été commanditée par l'investigateur principal de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso Dr Nicolas Méda et Dr Claire Rekacewicz de l'ANRS. Elle a été réalisée durant mon stage de mise en situation professionnelle de master en santé internationale de mai à juillet 2008.

Il m'était demandé d'évaluer la qualité de la mise en place et de la conduite de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso. Après une revue de la littérature sur la question, j'ai élaboré un protocole d'étude que j'ai transmis aux commanditaires pour amendement et validation.

A mon arrivée au Burkina-Faso, l'étude s'est déroulée en quatre grandes étapes :

- la présentation du protocole d'étude aux équipes de recherche du Centre Muraz, son amendement et sa validation ;
- la collecte et l'analyse des données de mai à juillet 2008 ;
- la rédaction et la présentation du rapport préliminaire de l'évaluation aux membres de l'équipe de Kesho-Bora ;
- et enfin la rédaction et la transmission du rapport final aux commanditaires.

3.6.1 Collecte des données :

Elle s'est déroulée de mai à juin 2008. Elle a été faite par analyses documentaires, interviews, observations, et requêtes dans la base de données informatisée du 16 juin 2008.

3.6.2 *Contrôle, saisie et analyse des données :*

Les données ont été saisies, contrôlées et analysées en juillet 2008 grâce au logiciel EpiData Analysis.

Les jugements sur la qualité des modalités de l'essai, ont été portés en me basant sur les référentiels choisis et le résultat du calcul des indicateurs de qualité.

3.6.3 *Difficultés rencontrées :*

La principale difficulté que j'ai rencontrée, était liée à l'utilisation de la base de données informatisée. Il a fallu que j'exclue de l'analyse, certaines données aberrantes (3,6% des dates de début des contractions utérines, 2,7% des dates de visites).

3.7 *Considérations éthiques :*

Les considérations éthiques que j'ai prises en compte, sont au nombre de deux. La première est le respect de la confidentialité des informations auxquelles j'ai pu avoir accès (données sur l'essai, sur les patients et autres). La deuxième, elle, concerne le recueil oral du consentement des personnes à interviewer avant leur inclusion dans l'étude.

4 **Résultats**

4.1 *Description de la population d'étude :*

4.1.1 *Description des personnes interviewées :*

Vingt deux (22) agents de l'essai ont été interviewés. Aucune personne contactée n'a refusé de prendre part à l'étude. Le tableau 1 ci-dessous présente la répartition des personnes interviewées par secteur d'activités.

Tableau 1 : Répartition des personnes interviewées par secteur d'activités

Secteurs d'activités	Personnel
Coordination de l'essai	1 Investigateur Principal (IP) 1 Chargé projet, 1 Monitrice d'Etude Clinique 1 gestionnaire et 1 secrétaire
Suivi clinique	4 Médecins
Suivi psycho-social et nutritionnel	6 Assistantes sociales 1 Monitrice Etude Nutritionnelle
Pharmacie	1 pharmacien et 1 aide-pharmacienne
Laboratoire	1 Monitrice d'Etude Biologique et 1 Technicien de laboratoire
Gestion des données	2 data managers

4.1.2 Description des patientes randomisées :

L'étude a inclus comme prévu les 251 femmes randomisées et un échantillon de 51 femmes tiré d'elles. L'échantillon obtenu, avait plus ou moins les mêmes caractéristiques socio-démographiques que les 251 femmes randomisées comme l'indique le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques socio-démographiques des femmes randomisées et de celles de l'échantillon

Variables	Patientes randomisées (N=251)		Echantillon (n=51)	
	Effectif	%	Effectif	%
Age				
15 à 25 ans	91	36	21	41
26 à 35 ans	138	55	25	49
36 à 45 ans	22	9	5	10
Total	251	100	51	100
Type de prophylaxie ARV				
Courte prophylaxie ARV (AZT, NVP)	124	49	23	45
Triprophylaxie ARV (AZT, 3TC, LPV/r)	127	51	28	55
Total	251	100	51	100
Niveau d'étude				
Non scolarisées	102	41	25	49
Niveau d'étude primaire	80	32	17	33
Niveau d'étude secondaire	65	26	8	16
Niveau d'étude universitaire	4	2	1	2
Total	251	100	51	100
Statut matrimonial				
Célibataire	183	73	37	73
Mariées	64	26	14	27
Divorcées	1	0	0	0
Veuves	3	1	0	0
Total	251		51	100
Sexe des enfants				
Masculin	135	54	25	49
Féminin	116	46	26	51
Total	251	100	51	100

4.2 Mise en place de l'essai

4.2.1 Grandes étapes :

La mise en place de l'essai Kesho-Bora a démarré au Burkina-Faso en 2002 et a pris fin en mai 2005 avec l'inclusion des premières participantes dans l'essai. Elle s'est déroulée en dix (10) grandes étapes comme l'illustre la figure 8 ci-dessous.

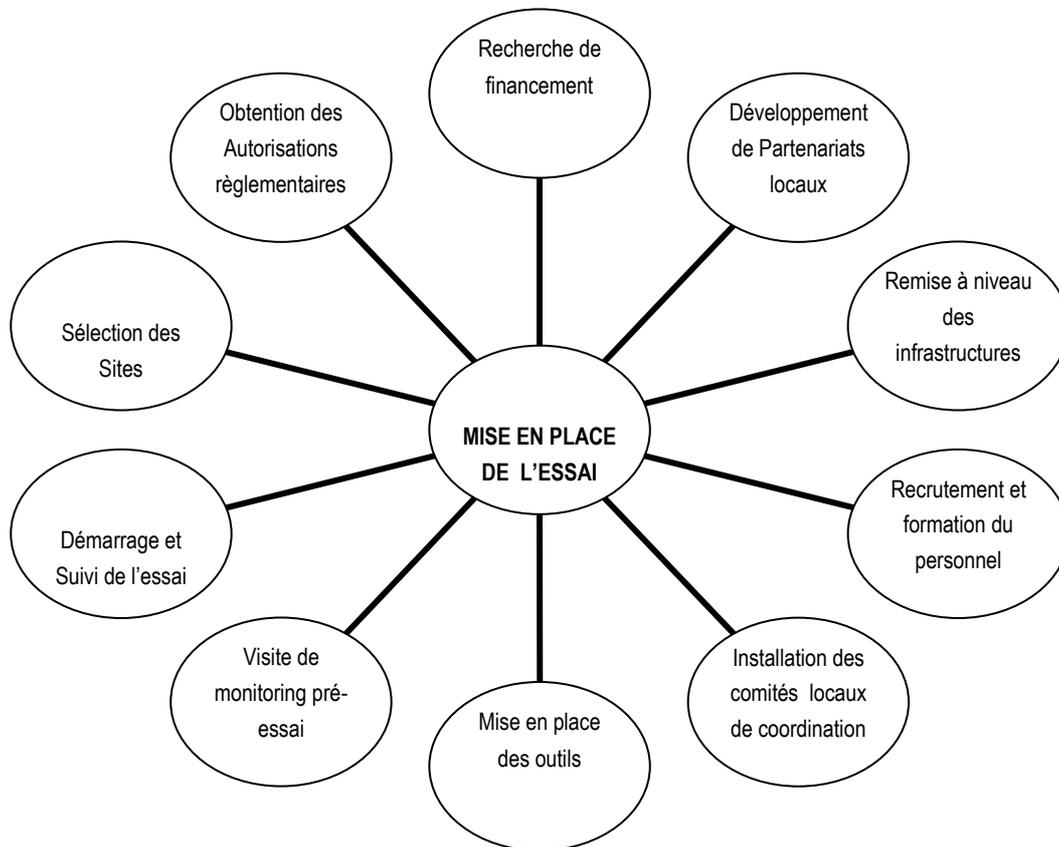


Figure 8 : Grandes étapes de la mise en place de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso

Il fut mis en place trois comités locaux chargés de coordonner l'essai. Il s'agit du comité de pilotage, du comité technique de gestion et de coordination du projet et du comité technique de validation des événements cliniques. Aussi, des partenariats locaux ont été noués avec les structures du ministère de la santé, cinq associations locales de PVVIH (Associations Yérélon, AED, EV, SAS, REVS+) et le Conseil National de Lutte contre le SIDA et les Infections Sexuellement Transmissibles.

Sur le plan international, un comité indépendant de surveillance de suivi (Data Safety and Monitoring Board) a été mis en place pour suivre l'évolution de l'essai et veiller sur la sécurité des participants.

4.2.2 Modalité 1 : Protocole et amendements

Le protocole de l'essai et ses amendements ont été approuvés par le comité d'éthique national du Burkina-Faso, celui de l'ANRS et celui de l'OMS avant leur mise en œuvre comme l'indique le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 1 (Protocole et amendements)

Modalité 1 : Approbation du protocole et de ses amendements	Résultats
Approbation du protocole avant sa mise en œuvre : par le comité d'éthique national par le comité d'éthique institutionnel du centre Muraz par le comité d'éthique de l'ANRS par le panel scientifique de l'OMS	Oui Oui Oui Oui
Approbation des cinq (05) amendements du protocole avant leurs mises en œuvre: par le comité d'éthique national par le comité d'éthique de l'ANRS par le panel scientifique de l'OMS	Oui Oui Oui

4.2.3 Modalité 2 : Qualité de la notice d'information des patientes

Sur 26 items attendus, nous avons retrouvé dans la notice d'information des patientes, 22 soit 84,6% des informations recommandées par le CIOMS pour informer les participants aux essais cliniques.

Il manquait dans la notice, les informations relatives :

- au droit des participants d'avoir accès aux conclusions de la recherche, après son achèvement ;
- aux limites juridiques ou autres et aux conséquences éventuelles des violations de la confidentialité ;
- au processus d'indemnisation des participants de l'essai en cas de préjudices ;
- à l'approbation du protocole de recherche par un comité d'éthique national.

Notons par ailleurs que, l'équipe de l'essai a traduit la notice d'information des participants initialement en anglais, en français et dans les deux langues locales les plus parlées à Bobo-Dioulasso : le moré et le dioula.

4.2.4 Modalité 3 : Organisation pratique de l'essai

Le tableau 4 ci-dessous présente les résultats du calcul des indicateurs de qualité concernant l'organisation pratique de l'essai.

Tableau 4 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité concernant l'organisation pratique de l'essai

Indicateurs de qualité	Résultats
Prise d'une assurance en responsabilité civile par le promoteur pour l'IP et les patients de l'étude (Indicateur ajouté)	OUI
Information des autorités sanitaires locales et des représentants des associations de PVVIH sur l'essai (Indicateur ajouté)	Oui
Prise de dispositions pour la Prise en charge des patients à leur sortie de l'essai (Indicateur ANRS PED)	Oui

4.3 Conduite de l'essai :

4.3.1 Modalité 4 : Recrutement des patientes

Le consentement libre et éclairé est un des piliers de la bioéthique. Aucun sujet ne devait être enrôlé dans un essai clinique sans son consentement. Le tableau 4 présente les résultats du calcul des indicateurs de qualité concernant le recrutement des patientes de l'essai.

Tableau 5 : Résultats du calcul des indicateurs concernant la qualité du recrutement des patientes

Indicateurs de qualité	Résultats
Consentement libre et éclairé	
Nombre de consentements authentifiés et datés / Nombre total de consentements attendus	50/51 (98%)
Respect des critères d'éligibilité	
Nombre de patientes incluses répondant aux critères d'éligibilité / Nombre total de patientes incluses	251/251 (100%)
Randomisation	
Nombre de patientes chez qui les bras de randomisation ont été respectés / Nombre de patientes randomisées	51/51 (100%)
Nombre de patientes chez qui la SOP de randomisation a été respectée / Nombre de patientes randomisées (Indicateur ajouté)	33*/51 soit 64,7%

*l'heure de randomisation n'a pas été précisée pour 18 patientes

Une des patientes de notre échantillon n'avait pas son consentement conforme. Aussi, 38/51 soit 74,5% des patientes avaient authentifié leur consentement par empreintes digitales en présence d'un témoin.

4.3.2 5-3-2 Modalité 5 : Suivi des patients

Concernant le suivi des patientes, 4/5 d'entre elles ont effectué toutes les visites protocolaires du post-partum comme l'indique le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 5 (suivi des patientes)

Indicateurs de qualité	Résultats
Complétude du suivi	
Nombre de Patientes ayant effectué toutes les visites protocolaires */ Nombre de patientes suivies (Indicateur ANRS PED) * <i>visites du post-partum</i>	2798/3430 soit 81,5%
Proportion de patients (mères et enfants) inclus perdus de vue (Indicateur ANRS PED)	15/502 soit 2,9% (mères et enfants)
Présence d'éléments de non-conformité de la prise en charge avec ce qui a été annoncé dans la notice d'information (Indicateur ANRS PED)	Non
Existence d'une procédure systématique de préparation à la sortie de l'essai dans les mois précédents la sortie (Indicateur ANRS PED)	Oui
Proportion de patients sortis de l'étude et qui ont été référés dans les sites de prise en charge des PVVIH (Indicateur ANRS PED)	73/73 soit 100%
Confidentialité	
Tous les documents de l'essai contenant à la fois le nom et le numéro d'identification des patientes de l'étude sont gardés sous clé (Indicateur ANRS PED)	Non**
Présence de procédure de sensibilisation au secret médical à destination des personnes extérieures à l'équipe de recherche (Indicateur ANRS PED)	Non
Déclaration des EIG	
Proportion d'EIG ayant fait l'objet dans le délai de 48 heures (Indicateur ANRS PED)	21/136 soit 15,4%
Médiane du délai de déclaration des décès (Indicateur ajouté)	3 jours
Médiane du délai de déclaration des EIG autres que les décès (Indicateur ajouté)	25,5 jours

*** les dossiers d'identification des patientes étaient gardés dans des armoires à serrures défectueuses dans deux sites (Guimbi et la CNSS)*

Les EIG à déclaration expéditive devaient être déclarés dans les 48 heures ouvrables suivant leur détection, à l'OMS qui à son tour, devait les déclarer au Comité indépendant de surveillance et de suivi de l'essai. Mais peu d'EIG ont été déclarés dans les délais et certains EIG [(136-111)/136 soit 18,4%] n'ont du tout pas été déclarés à l'OMS Genève.

Concernant la disponibilité des SOP dans les sites d'investigation clinique, seulement la moitié (55,9%) des dernières versions des SOP de l'essai était disponible.

4.3.3 Modalités 6 : Gestion des données

Le tableau 7 ci-dessous présente la qualité générale de la base de données informatisée.

Tableau 7 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 6 (gestion des données)

Indicateurs de qualité	Résultats
Qualité générale de la base de données informatisée	
Proportion de sujets sans valeurs absentes ou aberrantes contenues dans la table de donnée informatisées pour :	
l'âge	251/251 (100%)
Les critères de jugements principaux (CD4, Stade clinique VIH, PCR*)	233/251 (92,8%)
Sauvegarde et protection antivirus	
Nombre de lieux de sauvegarde des données autres que le centre de calcul du Centre MURAZ (Indicateur ajouté)	2 (1 pour le MEC et 1 pour l'OMS Genève)
Proportion de sauvegardes effectuées les 12 derniers mois (Indicateur ajouté) :	
sauvegarde hebdomadaire pour le data-manager	42/152 (27,6%)
sauvegarde mensuelle pour le MEC	Non calculé
Sauvegarde mensuelle pour le Centre de gestion des données de Genève	Non calculé
Sécurisation des données	
Nombre de tables de données informatiques non anonymes (Indicateur ANRS PED)	0
Protection des données informatiques par un antivirus mis à jour (Indicateur ANRS PED)	Oui
Présence d'un outil sécurisé de transfert de la base de données informatisée (Indicateur ANRS PED)	Non
Contrôle de qualité	
Proportion de requêtes répondues, corrigées dans la base de données informatisée (Indicateur ajouté)	1633/2043 soit 79,9%
Proportion de requêtes répondues, corrigées simultanément dans la base de données informatisée et les CRF (Indicateur ajouté)	1547/2043 soit 75,7%

**les résultats des PCR ne sont pas encore saisis dans la base de données informatisée. Ce qui ne nous a permis de vérifier l'existence de valeurs de PRC absentes ou aberrantes*

La proportion de sauvegarde des données faite à la Monitrice d'Etude Clinique (MEC) n'a pu être calculée parce que, les sauvegardes ont été réalisées sur un même CD Rom. Notons toutefois que la dernière sauvegarde faite au MEC remontait à novembre 2007.

Aussi la correction des données n'a pas été toujours réalisée simultanément dans la base de données informatisée et sur les CRF (cahiers d'observation) de l'essai comme le prévoient les BPC.

4.3.4 Modalité 7 : Pharmacie

Le tableau 8 ci-dessous présente les résultats du calcul des indicateurs concernant la pharmacie.

Tableau 8 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 7 pharmacie

Indicateurs de qualité	Résultats
Etiquetage des boîtes de médicaments	
Présence d'une procédure d'étiquetage des boîtes de médicaments (Indicateur ANRS PED)	Oui
Respect de la procédure d'étiquetage des médicaments (Indicateur ANRS PED)	Non*
Stockage	
Conditions de stockage conformes aux indications du protocole (Indicateur ANRS PED)	Oui
Présence d'un système de contrôle des conditions de stockage pour chaque médicament (Indicateur ANRS PED)	Oui
Présence d'un équipement de stockage de secours (Indicateur ANRS PED)	Oui
Traçabilité	
Présence d'un registre pharmacie de dispensation des médicaments de l'essai (Indicateur ANRS PED)	Oui
Traçabilité des médicaments dans les registres de dispensation (Indicateur ANRS PED)	
Au Centre de Santé de GUIMBI	Non*
Au centre de santé de la CNSS	Non
Au Centre de santé de FARAKAN	Non
Au CHUSS	Non
A la pharmacie centrale	Oui
Rupture de stock	
Présence de période de rupture de stock d'ARV à la pharmacie principale (Indicateur ANRS PED)	Oui
Présence de rupture de stock d'ARV dans au moins une des pharmacies des sites d'investigation clinique (Indicateur ANRS PED)	Non

*Le lot des ARV n'est pas toujours marqué dans les registres de dispensation et sur les boîtes de médicaments

Les ruptures de stock d'ARV qu'a connues la pharmacie principale étaient dues à un défaut de livraison de l'OMS.

Il y a eu au total, une rupture d'AZT+3TC durant 4 mois (de décembre 2006 au 16 mars 2007), une rupture d'AZT pendant 6 mois (du 20 septembre 2006 au 16 mars 2007), une rupture de Kalétra durant 4 mois (de janvier 2007 au 23 avril 2007). Afin de pallier à ces ruptures, l'équipe de l'essai sur avis favorable de l'OMS, s'est approvisionnée localement.

4.3.5 Modalité 8 : Laboratoire

Les échantillons de l'essai étaient étiquetés et stockés suivant les SOP laboratoire. Le tableau 9 ci-dessous présente les résultats du calcul des indicateurs concernant le laboratoire.

Tableau 9 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 8 (laboratoire)

Indicateurs de qualité	Résultats
Etiquetage des échantillons	
Etiquetage des tubes des échantillons biologiques conforme au SOP de l'essai (Indicateur ANRS PED)	Oui
Transport des échantillons	
Présence de procédure de transport des échantillons biologiques cité dans le cahier de procédure de l'étude ou dans le protocole (Indicateur ANRS PED)	Oui
Réception et stockage des échantillons	
Présence d'une procédure de réception des échantillons dans les laboratoires biologiques (Indicateur ANRS PED)	Oui
Conditions de stockage des échantillons conformes au protocole (Indicateur ajouté)	Oui
Présence d'un système de contrôle des conditions de stockage des échantillons (Indicateur ajouté)	Oui
Réalisation des examens biologiques	
Pourcentage d'examens biologiques protocolaires effectués sans valeurs manquantes ou aberrantes parmi ceux prévus chez les patients (Indicateur ANRS PED)	
Pour les mères (CD4)	85,6%
Pour les enfants (PCR)	Non calculé*
Contrôle de qualité externe	
Nombre de contrôles de qualité externes réalisés / Nombre de contrôle de qualité externes prévus (période allant de janvier 2005 à mai 2008)	
Hématologie (fait par l'UKNEQUAS)	41/41 (100%)
Immunologie (réalisé par l'UKNEQUAS)	23/41 (56,1%)
Sérologie VIH (fait par le CDC Atlanta)	5/7
PCR à temps réel (fait par l'AC11 de l'ANRS)	Réalisé
Biochimie	Non réalisé

*les résultats des PCR n'étaient pas encore saisis dans la base de données informatisée de l'essai.

Notons que deux patientes incluses se sont révélées négatives au VIH durant le suivi. Tous les diagnostics de positivité des participantes au VIH, ont été alors confirmés à nouveau par la PCR (méthode de diagnostic direct de l'infection à VIH).

Aussi, l'ordre de rangement des boîtes de stockage des prélèvements a connu quelques perturbations du fait de la panne de l'un des réfrigérateurs. Les boîtes ont dû être transférées dans un autre réfrigérateur et l'ordre de rangement a été ainsi modifié.

4.3.6 Modalité 9 : Coordination locale de l'essai

Le tableau 10 ci-dessous, présente les résultats du calcul des indicateurs de qualité concernant la coordination locale de l'essai.

Tableau 10 : Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 9 (coordination locale)

Indicateurs de qualité	Résultats
Monitoring	
Nombre de visites de monitorings internes réalisés / Nombre de visites de monitorings internes prévus	22/37 (59,4%)
Nombre de visites de monitorings externes réalisés / Nombre de visites de monitorings externes prévus	6/7
Tenue des réunions de coordination	
Nombre de réunions hebdomadaires du personnel réalisées les 12 derniers mois (juin 2007 à mai 2008)/ Nombre de réunions hebdomadaires prévues	26/48 (54,2%)
Nombre de réunions mensuelles du personnel réalisées les 12 derniers mois/ Nombre de réunion mensuelles prévues	0/12
Nombre de réunions du comité de pilotage du projet tenues/ Nombre de réunion du comité de pilotage prévues	0/3
Nombre de réunions du comité technique de gestion et de coordination du projet tenues/ Nombre de réunions du comité technique de gestion et de coordination du projet prévues	3/13
Nombre de réunions du comité technique de validation des évènements cliniques comité tenues/ Nombre de réunions du comité technique de validation des évènements cliniques comité prévues	8/39t (20,5%)
Cahier de charge du personnel	
Proportion de membres du staff technique ayant un cahier de charge défini	100%

La dernière réunion mensuelle du personnel date du 29 décembre 2006. Seules les réunions hebdomadaires du personnel ont encore cours. Mais elles ont une régularité moyenne (54,2%) et ne sont pas sanctionnées par un rapport.

Nous avons aussi noté l'existence de lenteurs administratives qui influent sur le bon déroulement de l'essai. En effet, la gestion financière de tous les projets du centre Muraz est centralisée au niveau de l'administration du centre. Cela engendre de grands retards dans la satisfaction des besoins exprimés par les membres du projet Kesho-Bora. Par exemple, un besoin de réfrigérateur de -20°C, exprimé en janvier 2007 et n'a été satisfait jusqu'en juillet 2008. Aussi en 2008, les frais de motivations des aides des médecins cliniciens, ont été payés avec 5 mois de retard.

5 Discussion :

5.1 Principaux résultats

Les modalités de mise en place de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso étaient dans l'ensemble conformes aux BPC internationales de l'ICH (Santé Canada, 2004), aux déclarations d'Helsinki (Association Médicale Mondiale, 2008), aux lignes directrices du CIOMS (CIOMS et OMS, 2003) et à la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement de l'ANRS (ANRS, 2002). La conduite de l'essai, quant à elle, bien qu'ayant quelques points de non-conformité est tout aussi d'assez bonne qualité.

Les points de non-conformité constatés peuvent être résumés comme suit :

- la non-conformité du consentement d'une des patientes de notre échantillon ;
- l'insuffisance de contrôle de la cohérence entre les tables de la base de données informatisées entraînant l'enregistrement de données aberrantes ;
- l'irrégularité de la sauvegarde des données ;
- l'insuffisance dans l'assurance de la confidentialité des données et de la disponibilité des SOP de l'essai dans les sites d'investigation clinique ;
- le retard dans la déclaration des EIG ;
- l'absence de contrôle de la qualité des examens de biochimie ;
- une lenteur dans la coordination de l'essai.

Ces points de non-conformité constituent toutefois, des déviations mineures qui n'entravent pas la bonne qualité générale de l'essai.

5.2 *Méthodologie*

La méthodologie utilisée pour faire cette étude semble être adaptée à la question d'étude. Il s'agissait de comparer les modalités de mise en place et de conduite de l'essai, à des normes donc de sélectionner les modalités, les référentiels correspondants et des indicateurs de conformité.

L'usage d'échantillonnage pour évaluer les modalités nécessitant l'emploi de support papier comme les cahiers d'observation, a l'avantage de faire gagner du temps tout en restant crédible.

Par ailleurs, nous avons ajouté certains indicateurs et modalités à la liste des indicateurs en cours de validation par l'ANRS. Certains de ces indicateurs mériteraient d'être intégrés à la liste de l'ANRS. Il s'agit des indicateurs relatifs :

- à l'information de la communauté et des autorités locales de santé ;
- à la prise d'une assurance ;
- au respect des bras de randomisation ;
- à la conformité entre la base de données informatisée et les cahiers d'observation et documents sources.

Concernant les modalités évaluées, la modalité qui nous a semblé utile d'ajouter à celles de la liste de l'ANRS, est la coordination de l'essai. Cet ajout nous a permis de constater l'importance de cette modalité dans les pays à ressources limitées.

5.3 *Commentaires*

Elles porteront sur les aspects éthiques de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso et la coordination de l'essai.

Les aspects éthiques

L'approbation du protocole et de ses amendements par un comité d'éthique national avant leur mise en œuvre et le consentement libre et éclairé constituent les deux pierres angulaires de l'éthique biomédicale (de Cenival, 2008; Macrae, 2007). L'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora a satisfait à ces deux exigences, bien que nous ayons trouvé un patient de notre échantillon qui n'avait pas signé toutes les fiches de consentement.

Mais l'approbation du protocole par un comité d'éthique national garantit-elle vraiment, la bonne valeur éthique des protocoles? Dans l'essai sur les propriétés prophylactiques du Ténéfovir, le protocole de l'essai avait été approuvé par le comité d'éthique camerounais, malgré qu'il paraissait évident que les populations camerounaises avaient, du fait du coût élevé du Ténéfovir, peu de chance d'y avoir accès (Guedj, 2008).

Il se pose donc un problème, non de légitimité, mais d'indépendance et de compétence technique des membres des comités d'éthique des pays à ressources limitées. A notre avis, il revient à nos pays de s'approprier le concept de comité d'éthique et de veiller à la qualité des avis qu'il donne.

Concernant l'information des participants, elle s'est déroulée dans l'essai clinique Kesho-Bora, à travers plusieurs séances d'entretien en langues locales avec les participantes potentielles. Cependant la notice d'information manquait de précisions sur la prise d'une assurance pour les participants et la prise en charge gratuite des préjudices liés à l'étude (EIG). Mina Hanna a eu des résultats similaires en évaluant la qualité de l'essai ARNS 1269 TRIVACAN en Côte d'Ivoire (Hanna, 2007). La notice d'information de l'essai ARNS 1269 TRIVACAN manquait aussi de précisions sur les aspects juridiques de l'essai (Hanna, 2007).

Ces omissions ne sont toutefois pas l'apanage uniquement des essais des pays à ressources limitées, Mélanie ESSEVAZ-ROULET et Nathalie LEFEVRE ont fait en 2002, en France, des constats similaires, lors du contrôle de la qualité de 16 protocoles de recherche clinique institutionnelle (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002). Sur les 16 protocoles seulement 18,7% précisaient aux participants qu'ils pouvaient bénéficier de traitements disponibles et/ou d'indemnités, si des dommages liés à l'essai survenaient (Essevaz-Roulet et Lefevre, 2002). Ces divers cas d'omission posent le problème de l'application des lignes directrices du CIOMS par les équipes de recherche.

Toutefois, dans un contexte comme celui de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso où la majorité des participants potentiels est analphabète, faut-il tout préciser, au risque de submerger les participants d'informations qu'ils ne comprendront pas ? Une étude faite par exemple au Mali sur la compréhension des participants aux essais cliniques a montré que, malgré les précisions données aux participants, 74% d'entre eux ne comprenaient pas qu'ils avaient été inclus dans un essai clinique et non une thérapie ayant déjà fait ses preuves (Krosin *et al.*, 2006).

Cependant ces difficultés d'information des populations des pays à ressources limitées ne doivent pas constituer des motifs pour moins les éclairer. Le plus important nous semble être la manière dont les

informations sont données. L'information des participants devaient être un processus continu, se déroulant en plusieurs séances, en langue locale et avec les aides pédagogiques (Brehaut *et al.*, 2008; Smith-Tyler, 2007; Woodsong et Quarraisha, 2005).

L'autre difficulté qu'a révélée le contrôle du respect des BPC dans l'essai ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora est la forme du recueil des consentements. En effet, les participantes analphabètes avaient authentifié leur consentement en posant leurs empreintes digitales sur la fiche de consentement. Ce procédé nécessite la contresignature du consentement par un témoin indépendant de l'équipe de l'essai (CIOMS et OMS, 2003). Il interpelle sur la forme de recueil de consentement qu'il faut admettre dans les pays à ressources limitées. Entre le consentement oral, celui signé, celui authentifié par empreintes digitales en présence d'un témoin et le consentement collectif, lesquels sont valables ?

L'idéal est évidemment le consentement signé. Mais que faut-il faire avec les participants illettrés? Les déclarations d'Helsinki recommandent dans ce cas, l'usage de témoin indépendant (Association Médicale Mondiale, 2008). Comment garantir durablement l'indépendance de ce témoin? Le consentement oral quant à lui, est peu conseillé car paraissant difficile à archiver. Toutefois, avec les progrès actuels dans le monde de l'audio-visuel, un consentement oral enregistré sans trucage en langue local, sur support audio-visuel a-t-il moins de crédibilité qu'un consentement authentifié par empreintes digitales par un participant illettré en présence d'un témoin a priori indépendant?

Concernant le consentement collectif, il ne devait pas à mon avis, remplacer le consentement individuel mais le compléter. Il contribuerait ainsi à diminuer la vulnérabilité des populations, en complétant leur consentement individuel, par l'approbation communautaire.

Coordination de l'essai :

L'essai ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora a été financé comme beaucoup d'essai des pays à ressources limitées grâce à un partenariat nord-sud. Cette collaboration nord-sud nécessite une bonne coordination pour que la qualité de l'essai ne soit pas entravée.

Dans le cas de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso, le financement de l'étude était assuré en grande partie par l'ANRS, la fondation GlaxoSmithKline et l'OMS Genève tandis que la coordination locale relevait du Centre MURAZ. Bien que n'étant pas à leur première collaboration, ces partenaires ont connu des difficultés, soit parce que ce les ressources n'étaient pas disponibles à temps, ou soit parce qu'elles n'avaient pas été consommées à temps voulu.

Le premier exemple que je propose pour décrire cette situation, a rapport avec la disponibilité des ressources. En 2008, le paiement des primes de motivation des agents aidant les investigateurs à faire les prélèvements biologiques, a connu 5 mois de retard. Ce qui est probablement à l'origine de l'augmentation du nombre de prélèvements biologiques de mauvaise qualité durant la même période. Le deuxième exemple lui, concerne l'utilisation des ressources. La commande d'un réfrigérateur de -20°C par le Centre MURAZ, aurait duré plus d'un an et demi alors que le besoin de réfrigérateur était urgent. Cette lenteur n'a heureusement pas eu d'impact sur la conservation des échantillons

biologiques, puis que l'équipe de l'essai a pu utiliser le réfrigérateur d'une autre équipe de recherche. Mais ces différents exemples, traduisent l'importance de la coordination des essais à partenariats multiples et l'impact potentiel de cette coordination sur la qualité de l'essai.

5.4 Perspectives

Pour l'équipe de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso:

L'un des principaux apports de ce travail, a été de contribuer à l'assurance qualité de l'essai ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso. Il a en effet, permis d'identifier les points forts et les points de non-conformité aux BPC de l'essai.

Afin d'aider les membres de l'équipe Kesho-Bora à corriger les points de non-conformité relevés, je formule les recommandations suivantes :

A l'endroit du personnel de la gestion des données :

- rédiger des requêtes pour corriger les données aberrantes qui peuvent encore l'être ;
- éditer des programmes pour la vérification de la cohérence entre les tables ;
- respecter les BPC en matière de correction des données en faisant simultanément les corrections dans tous les documents de l'essai ;
- respecter la périodicité de sauvegarde des données et sécuriser leur envoi à l'OMS Genève (utilisation de mot de passe par exemple).

A l'endroit des sites d'investigation clinique :

- veiller au respect de la confidentialité des documents de l'essai ;
- bien remplir les CRF de l'étude afin d'éviter l'enregistrement de données aberrantes ;
- mettre à jour leurs documents essentiels (SOP et autres) ;
- respecter le délai de déclaration des EIG ;
- rechercher systématiquement les patients ayant manqué de visite.

A l'endroit du personnel de la pharmacie :

- réaliser des inventaires périodiques (mensuel par exemple) du stock des produits mis à la disposition dans les sites cliniques afin d'améliorer la qualité de leur gestion ;
- contrôler le respect du SOP de dispensation des médicaments dans les sites cliniques.

A l'endroit du personnel de laboratoire :

- faire contrôler la qualité des examens de biochimie ;
- veiller à la régularité des contrôles de qualité ;
- mettre en ordre le rangement des boîtes d'échantillons biologiques de l'essai.

A l'endroit de l'équipe de coordination :

- organiser des séances de recyclage du personnel des sites cliniques sur les documents essentiels de l'étude et les BPC ;
- vérifier le consentement de toutes les patientes de l'étude afin de détecter s'il y a d'autres consentements non-conformes en dehors de ceux de l'échantillon choisi ;
- veiller à la régularité de la tenue des réunions des comités de coordination de l'étude et des frais de motivations du personnel.

Pour la promotion du respect des BPC dans les pays à ressources limitées:

Il ressort du contrôle de qualité de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso que la plus part des normes des BPC internationales sont applicables dans les pays à ressources limitées. Il est donc temps que ces pays aillent au-delà de la constitution de comités d'éthique se contentant de donner leurs avis sur les essais et qu'ils se dotent d'instances de réglementation et de contrôle des essais cliniques.

Ces instances auront pour rôles de :

- créer et vulgariser un cadre législatif et réglementaire de la recherche clinique ;
- créer en appui au répertoire de l'OMS, un répertoire national de la recherche clinique ;
- promouvoir la culture de l'assurance qualité par la formation des parties prenantes de la recherche clinique et la sensibilisation de la population ;
- et inspecter les essais cliniques réalisés dans leurs pays.

Elles travailleront en collaboration avec leurs homologues des autres pays tels que Food and Drug Administration (FDA) aux USA, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) en Grande Bretagne et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en France. Cette collaboration internationale facilitera le transfert de compétences entre pays et contribuera à éviter que les essais ayant essuyés des refus dans un pays, ne soient réalisés dans un autre. Une organisation sous-régionale voire continentale de ces instances pourrait aussi être envisagée.

Par ailleurs, l'élaboration d'indicateurs de qualité propres aux essais cliniques des pays à ressources limitées peut aussi aider ces instances de réglementation et de contrôle. Toutefois la liste actuelle d'indicateurs du projet ANRS 12175 mériterait d'être placée dans un cadre conceptuel afin de faciliter son emploi. Le tableau 11 ci-dessous présente une proposition de cadre conceptuel répartissant les indicateurs de conformité par période de la recherche (avant, pendant et après l'essai), par parties prenantes de la recherche (comité d'éthique, promoteurs, autorités locales et associations de patients et investigateurs) et par champs ou modalités à contrôler.

Tableau 11 : Proposition d'un cadre conceptuel pour les indicateurs de qualité propres aux essais cliniques dans les pays à ressources limitées.

Modalités/ Champs	Référentiels/ Résultats attendus	Indicateurs de conformité	Période de l'essai clinique		
			Avant	Pendant	Après
Partie prenante 1 : Promoteur (s)					
Protocoles et annexes					
Pharmacovigilance					
Assurance qualité					
Aspects juridiques (assurances...)					
Partie prenante 2 : Comité d'éthique					
Avis donnés					
Composition					
Partie prenante 3 : autorités locales de santé					
Degré d'implication					
Contrôle des essais					
Partie prenante 4 : Communauté et associations de patients					
Implication					
Partie prenante 5 : Investigateur (Sites d'investigation)					
Locaux					
Matériel					
Personnel					
Documents essentiels de l'essai					
Suivi des participants à l'essai					
Déclaration des EIG					
Gestion des données					
Pharmacie					
Laboratoire					
Assurance qualité					
Coordination de l'essai					

Ce cadre permettra aux instances de réglementation et de contrôle de mieux sélectionner en fonction de leurs priorités, les parties prenantes, les champs et les essais qu'ils voudront inspecter.

Les inspections qu'effectueront ces instances seront soit des inspections de routine ou des inspections motivées par une plainte, une suspicion ou une demande formulée par l'une des parties prenantes. Un nombre annuel d'inspections de routine sera défini chaque année en fonction du nombre d'essais cliniques prévus.

Les conséquences de ces inspections seront fonction de la gravité des constatations. Elles pourront être des propositions d'actions correctrices des points de non-conformité, des certifications ou des décisions juridiques avec dépôt de plaintes en cas de fautes graves.

Les inspections de routine pourront être réalisées en trois grandes phases comme l'indique la figure 9 ci-dessous inspirée de l'étude du cas de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso et des procédures d'inspection du MHRA en Grande Bretagne (MHRA, 2008).

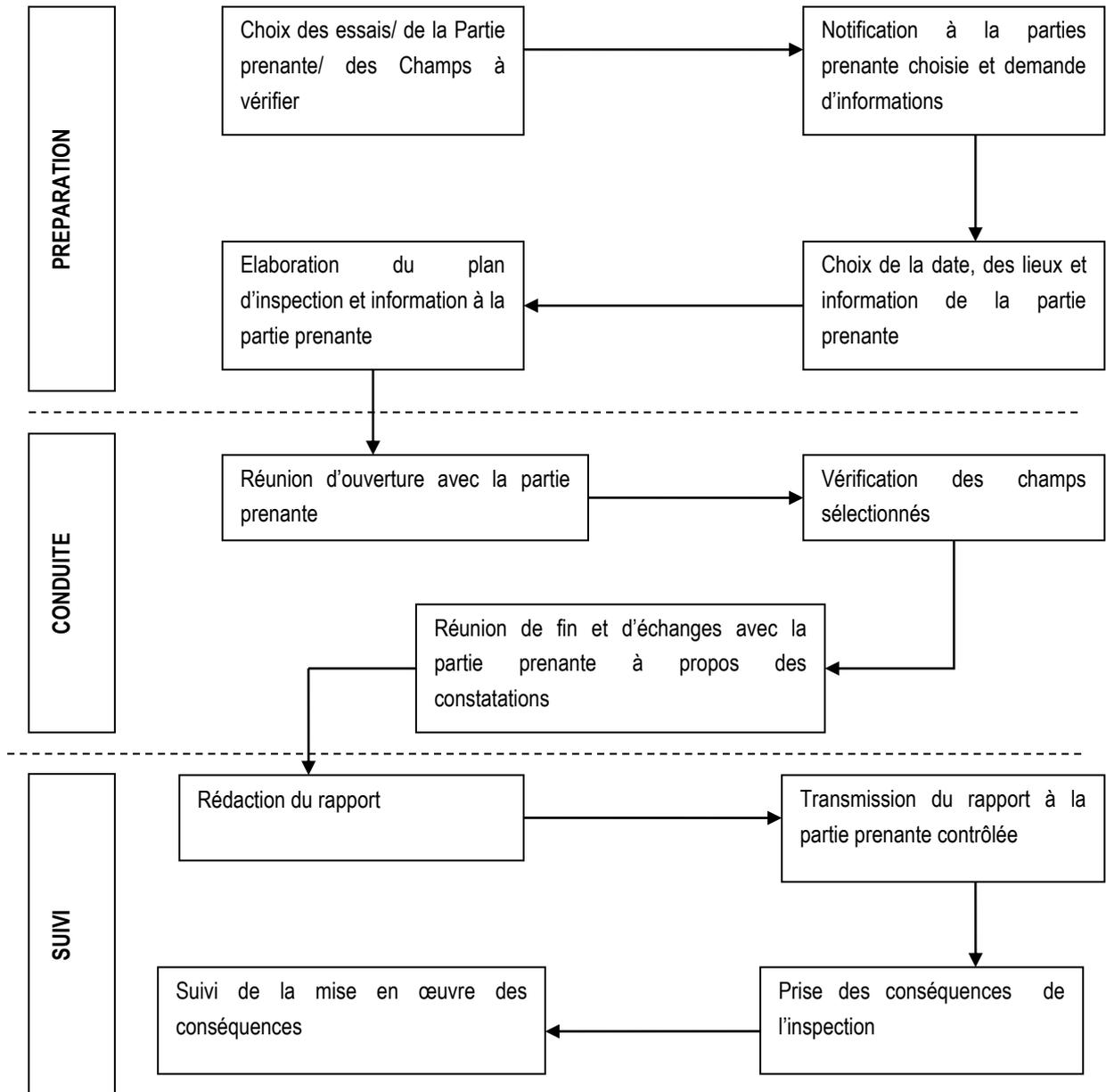


Figure 9 : Proposition de processus d'inspection des essais cliniques dans les pays à ressources limitées adaptée de celle du MHRA (MHRA, 2008) et de l'étude de cas de l'essai clinique Kesho-Bora

Limites :

La mise en œuvre des propositions faites pour la promotion du respect des BPC dans les pays à ressources limitées nécessitera toutefois, une bonne mobilisation des parties prenantes de la recherche clinique dans ces pays et une volonté politique ferme afin que soient créés les instances de contrôle et de réglementation et que les conséquences des inspections soient exécutées.

Conclusion :

Les pays à ressources limitées ont de grands besoins en essais cliniques pour trouver des solutions idoines aux maladies qui déciment actuellement leurs populations. Mais ces essais cliniques ne devaient pas être réalisés au mépris des BPC internationales.

Il ressort de l'étude du cas de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora que cet essai a été mis en place et conduit globalement suivant les BPC internationales. Mais des améliorations restent à apporter en matière de déclaration des EIG, du recueil des consentements éclairés, de la cohérence entre les tables de données informatisées, de la régularité des contrôles de qualité externes des examens biologiques et de la coordination de l'essai.

Les actions correctrices proposées à l'équipe de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso, pour faire ces améliorations, vont de la mise en place de programme de vérification systématique de la cohérence entre les tables de données informatisées, à la tenue plus régulière des réunions de coordination de l'essai. Mais au-delà de ces apports à l'équipe Kesho-Bora au Burkina, l'étude de cas a montré que la plus part des BPC internationales peuvent être respectées dans le contexte pays à ressources limitées.

Il revient donc aux leaders des pays à ressources limitées, de prendre leur responsabilité en améliorant la qualité de l'environnement externe des essais clinique par la mise en place dans leurs pays, par exemple, d'instances de contrôle et de régulation de la recherche clinique chargées de promouvoir le respect des BPC sur leurs territoires.

6 Références bibliographiques :

Angell M. Investigator's responsibilities for human subjects in developing countries. *N Engl J Med.* 2000; 342 (13): 967-9.

ANRS. Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement. Paris (France) : ANRS; 2002. Disponible sur http://www.anrs.fr/index.php/content/download/1277/8792/file/charte_ethique2008.pdf, consulté le 12 décembre 2008.

ANRS. Typologie de la recherche sur la personne-version 4 du 09/01/09. Paris (France) : ANRS; 2009. [http://www.anrssi.fr/index.php/content/download/1614/10345/file/Fiches typologie de la recherche sur la personne.pdf](http://www.anrssi.fr/index.php/content/download/1614/10345/file/Fiches%20typologie%20de%20la%20recherche%20sur%20la%20personne.pdf), consulté le 15 janvier 2009.

Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki: principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. Paris (France) : Association Médicale Mondiale ; 2008. Disponible sur <http://www.wma.net/f/policy/pdf/17c.pdf>, consulté le 12 décembre 2008.

Béréterbide F., Hirsch F. Essais cliniques dans les pays en développement : qui doit "dire" l'éthique? *Bull Soc Pathol Exot.* 2008; 101 (2): 102-5.

Bhutta ZA. Ethics in international health research: a perspective from the developing world. *World Health Organ.* 2002; 80 (2): 114-120.

Brehaut J, Lott A, Fergusson D, Shojania K, Kimmelman J & Saginur R. Can patient decision aids help people make good decisions about participating in clinical trials? A study protocol. *A study protocol. Implement Sci.* 2008; 3: 38.

Brun-Buisson C. Les DSMB. Quel rôle, quelles responsabilités ? *Med Sci.* 2005; 21 (1): 78-82.

Caballero B. Ethical issues for collaborative research in developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (4) : 717-20.

Calès P, Nouel O & Sautereau D. Charte de déontologie en recherche clinique étape II. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001; 25 : 1016- 25.

Chippaux J-P. Médicaments sans scrupules. L'Afrique, cobaye de Big Pharma. *Le Monde diplomatique* juin 2005 : 14.

Chippaux J-P. Quelle éthique pour les essais de prévention. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008; 101 (2): 85-8.

CIOMS & OMS. Déclaration de manille : à propos de la recherche impliquant la participation de sujets humains. Suisse (Genève) : CIOMS; 1981. Disponible sur <http://www.refer.sn/rds/IMG/pdf/ManilleParticHumremerc.pdf>, consulté le 12 décembre 2008.

CIOMS & OMS. Lignes directives internationale d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. Genève (Suisse) : CIOMS; 2003. Disponible sur http://www.tbethics.org/Textes/CIOMS_OMS_2003-VF.pdf, consulté le 12 décembre 2008.

CNLS & ONUSIDA. Rapport UNGASS 2008 du Burkina-Faso suivi de la déclaration d'engagement sur le VIH/SIDA. Ouagadougou (Burkina-Faso) : ONUSIDA; 2008. Disponible sur http://data.unaids.org/pub/Report/2008/burkina_faso_2008_country_progress_report_fr.pdf, consulté le 12 décembre 2008.

Colvin M, Chopra M, Doherty T, Jackson D, Levin J, Willumsen J et Al. Operational effectiveness of single-dose nevirapine in preventing mother-to-child transmission of HIV. *Bull World Health Organ.* 2007; 85 (6): 466-73.

de Cenival M. SIDA : éthique et investigation scientifique sur l'être humain. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008; 101 (2): 98-1001.

de Francisco A. Drug development for neglected diseases. *Lancet.* 2002; 360 (9339) : 1102.

ESSEVAZ-ROULET M & LEFEVRE N. Evaluation de la qualité de la recherche clinique institutionnelle dans les structures hospitalières : CIC et DRC [Mémoire du diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Industrielle et Biomédicale]. Paris (France): Université Henri Poincaré-Nancy 1; 2002.

Fagot-Largeault A. Les pratiques réglementaires de la recherche clinique. Bilan de la loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Med Sci.* 2000 ; 16 : 1198-202.

Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Audit des études cliniques promues par la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Procédure fédérale/BECT/ n°06-01. Paris (France) : FNCLCC; 2001. Disponible sur http://www.fnclcc.fr/fr/essais_cliniques/pdf/procedure/BECT_06-01.pdf, consulté le 12 décembre 2008.

Garrafa V. & Lorenzo C. Moral imperialism and multi-centric clinical trials in peripheral countries. *Cad Saude Publica.* 2008; 24 (10) : 2219-26.

Guedj R. Sida : éthique et investigation scientifique sur l'être humain. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008; 101 (2) : 90-7.

Hanna M. Indicateurs de qualité des essais thérapeutiques sur le VIH/SIDA en pays à ressources limitées : application à l'essai ANRS 1269 TRIVACAN, Abidjan-Côte d'Ivoire [Mémoire de Master en Développement, Spécialité Santé Internationale]. Alexandrie (Egypte): Université Senghor; 2007.

Hayasaka E. Approaches vary for clinical trials in developing countries. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (19): 1401-3.

Hulhoven R. Le parcours d'un médicament avant commercialisation. *Louvain Med.* 1998. 117: S271-S274.

Krosin M, Klitzman R, Levin B, Cheng J & Ranney M. Problems in comprehension of informed consent in rural and peri-urban Mali, West Africa. *Clinical Trials.* 2006; 3 (3): 306-13.

Lé Chopier N. L'émergence de normes pour la recherche biomédicale. À l'origine de la loi Huriet (1975-1988). *Med Sci.* 2004 ; 20 (3) : 377-381.

Macrae D. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4 (2): 176-8.

Ménard J. Différences et similitudes des promotions industrielles et des promotions institutionnelles. *Med Sci.* 2006; 22 (10): 881-6.

Ministère de la Santé et des Solidarités. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Texte 64 sur 123. Disponible sur <http://www.chu-nancy.fr/cic/docs/bpc-2006-11-24.pdf>, consulté le 12 décembre 2008.

MHRA. GCP routine inspection process. Disponible sur <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodClinicalPractice/index.htm>, consulté le 12 décembre 2008.

Millet P. Situation mondiale. Etat de la recherche & développement pour la lutte contre les pathologies tropicales : hypocrisie, indifférence ou absence de coordination ? *Med Trop.* 2006; 66: 542-8.

Ministère des Affaires Etrangères et de la Coopération Régionale du Burkina-faso. Connaître le Burkina Faso. Ougadougou (Burkina-Faso) : Ministère des Affaires Etrangères et de la Coopération Régionale; 2008. Disponible sur <http://www.mae.gov.bf/SiteMae/infos-burkina/connaitre.html>, consulté le 12 décembre 2008.

Muthuswamy V. Ethical issues in HIV/AIDS research. *Indian J Med Res.* 2005; 121 (4): 601-10.

Nundy S., Chir M. & Gulhati C. A new colonialism? Conducting clinical trials in India. *N Engl J Med.* 2005; 352 (16): 1633-36.

OMS. Impact d'une trithérapie antirétrovirale au cours de la grossesse et pendant l'allaitement sur la transmission mère-enfant du VIH et la santé maternelle : l'étude Kesho-Bora. Protocole a25035 : version révisée du 17 mai 2006. Genève (Suisse) : OMS; 2006.

PNUD. Rapport mondial sur le développement humain 2007/2008. La lutte contre le changement climatique : un impératif de solidarité humaine dans un monde divisé. USA (New York): PNUD; 2007.

Rabeharisoa V., Callon M., Demonty B. Les associations de malades et la recherche II. Les formes d'engagement des associations de malades dans la recherche en France. *Med Sci.* 2000 ; 16 : 1225-31.

Rollins N., Meda N., Becquet R., Coutoudis A., Humphrey J. et Al. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breastfeeding: modifying infant feeding practices. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 35 (2): 188–195.

Santé Canada. Ligne directive à l'intention de l'industrie, les Bonnes Pratiques Cliniques : directives consolidées-ICH thème E6. Ottawa (Canada) : Santé Canada; 2004. Disponible sur http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e6-fra.pdf, consulté le 12 décembre 2008.

Shah S. Délocalisation des risques. Médicaments du nord testés sur les pauvres du sud. *Le Monde diplomatique* mai 2007a: 18-19.

Shah S. La « plaisanterie » du consentement éclairé. *Le Monde diplomatique* mai 2007b: 18.

Centre Muraz. Présentation du Centre Muraz. <http://membres.lycos.fr/centremuraz/francais.htm>, consulté le 12 décembre 2008.

Smith-Tyler J. Informed consent, confidentiality, and subject rights in clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4 (2) : 189-93.

Spriet A. et Dupin-Spriet T. *Bonnes Pratiques des essais cliniques des médicaments.* 3^{ème} Ed. Paris (France): Kaggar AG et Basel; 2004.

Taha T., Kumwenda N., Hoover D., Kafulafula G., Fiscus S., Nkhoma C. et al. The impact of breastfeeding on the health of HIV-positive mothers and their children in sub-saharan africa. *Bull World Health Organ.* 2006; 84 (7): 546-54.

Trouiller P., Olliaro P., Torreele E., Orbinski J., Laing R. & Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet*. 2002; 359 (9324): 2188-94.

Varmus H., Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 1003-1005.

Woodsong C. & Quarraisha A. Public health matters. A model designed to enhance informed consent: experiences from the HIV prevention trials network. *Am J Public Health*. 2005; 95 (3): 412-9.

7 Liste des figures :

Figure 1	: Modèle conceptuel représentant les déterminants de la qualité des essais cliniques	8
Figure 2	: Organigramme général des Bonnes Pratiques Cliniques	12
Figure 3	: Schéma de l'organisation générale de l'essai clinique ARNS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso	18
Figure 4	: Schéma du circuit des médicaments de l'essai clinique ANRS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso .	19
Figure 5	: Schéma du circuit des données de l'essai clinique ARNS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso	19
Figure 6	: Schéma du circuit des échantillons biologiques de l'essai clinique ARNS 1289 & 12178 Kesho-Bora au Burkina-Faso	19
Figure 7	: Carte du Burkina-Faso	21
Figure 8	: Grandes étapes de la mise en place de l'essai Kesho-Bora au Burkina-Faso	26
Figure 9	: Proposition de processus d'inspection des essais cliniques dans les pays à ressources limitées	39

8 Liste des tableaux :

Tableau 1	: Répartition des personnes interviewées par secteur d'activités	24
Tableau 2	: Répartition des caractéristiques socio-démographiques des femmes randomisées et de celles de l'échantillon	25
Tableau 3	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 1 (Protocole et amendements)	27
Tableau 4	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité concernant l'organisation pratique de l'essai	27
Tableau 5	: Résultats du calcul des indicateurs concernant la qualité du recrutement des patientes	28
Tableau 6	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 5 (suivi des patientes).....	28
Tableau 7	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 6 (gestion des données)	29
Tableau 8	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 7 pharmacie	30
Tableau 9	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 8 (laboratoire)	31
Tableau 10	: Résultats du calcul des indicateurs de qualité de la modalité 9 (coordination locale)	32
Tableau 11	: Proposition d'un cadre conceptuel pour les indicateurs de qualité propres aux essais cliniques dans les pays à ressources limitées	38

9 Annexes

9.1 Annexe 1 : Liste des indicateurs et référentiels utilisés lors du contrôle de qualité de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso

Modalités	Référentiels	Indicateurs de qualité
MISE EN PLACE DE L'ESSAI		
Modalité 1 : Protocole et amendements	Le protocole de l'essai et ses amendements ont été approuvés par des comités d'éthique avant leur mise en œuvre	Approbation du protocole avant sa mise en œuvre par : le comité d'éthique national du Burkina-Faso le comité d'éthique institutionnel du centre Muraz le comité d'éthique de l'ANRS le panel scientifique de l'OMS
		Approbation des cinq (05) amendements du protocole avant leurs mises en œuvre par : le comité d'éthique national du Burkina-Faso le comité d'éthique institutionnel du centre Muraz le comité d'éthique de l'ANRS le panel scientifique de l'OMS
Modalité 2 : qualité de la notice d'information des patientes	100% des informations prévues par le CIOMS (CIOMS &OMS, 2003) pour l'information des participantes aux essais cliniques sont contenues dans la notice d'information	Nombre d'informations prévues par le CIOMS et présentes dans la notice d'information des patientes/ Nombre total d'informations prévues par le CIOMS pour l'information des participantes aux essais cliniques
Modalité 3 : l'organisation pratique de l'essai	Une assurance en responsabilité civile a été prise pour les participants à l'essai	Prise d'une assurance en responsabilité civile par le promoteur pour l'IP et les patients de l'étude (Indicateur ajouté)
	Les autorités locales de santé et les associations locales de PVVIH ont été informées sur l'essai	Information des autorités sanitaires locales et des représentants des associations de PVVIH sur l'essai (Indicateur ajouté)
	Des dispositions ont été prises pour la prise en charge des participants à leur sortie de l'essai	Prise de dispositions pour la Prise en charge des patients à leur sortie de l'essai (Indicateur ANRS PED)

CONDUITE DE L'ESSAI		
Modalité 4 : recrutement des patientes	Consentement	
	100% des patientes ont donné leur consentement avant leur inclusion dans l'essai	Nombre de consentements authentifiés et datés / Nombre total de consentements attendus
	Eligibilité	
	100% des patientes incluses dans l'essai répondent aux critères d'éligibilité de l'étude	Nombre de patientes incluses répondant aux critères d'éligibilité / Nombre total de patientes incluses
	Randomisation	
	Les bras de randomisation ont été respectés pour 100% des patientes randomisées	Nombre de patientes chez qui les bras de randomisation ont été respectés / Nombre de patientes randomisées
	Le SOP de randomisation a été respecté pour 100% des patientes randomisées	Nombre de patientes chez qui la SOP de randomisation a été respectée / Nombre de patientes randomisées (Indicateur ajouté)
Modalité 5 : le suivi des patientes	Complétude du suivi des participants à l'essai	
	100% des patientes ont effectué toutes les visites protocolaires du post-partum	Nombre de Patientes ayant effectué toutes les visites protocolaires */ Nombre de patientes suivies (Indicateur ANRS PED) * visites du post-partum
	0% des participants à l'essai ont été perdus de vue	Proportion de patients (mères et enfants) inclus perdus de vue (Indicateur ANRS PED)
	Absence d'éléments de non-conformité de la prise en charge avec ce qui a été annoncé dans la notice d'information	Présence d'éléments de non-conformité de la prise en charge avec ce qui a été annoncé dans la notice d'information (Indicateur ANRS PED)
		Existence d'une procédure systématique de préparation à la sortie de l'essai dans les mois précédents la sortie (Indicateur ANRS PED)
	Proportion de patients sortis de l'étude et qui ont été référés dans les sites de prise en charge des PVVIH (Indicateur ANRS PED)	

Modalité 5 : le suivi des patientes (suite)	Confidentialité	
	La confidentialité des données est respectée	Tous les documents de l'essai contenant à la fois le nom et le numéro d'identification des patientes de l'étude sont gardés sous clé (Indicateur ANRS PED)
		Présence de procédure de sensibilisation au secret médical à destination des personnes extérieures à l'équipe de recherche (Indicateur ANRS PED)
	Déclaration des EIG	
	100% des EIG ont été déclarés à l'OMS Genève dans les 48 Heures ouvrables	Nombre d'EIG ayant fait l'objet dans le délai de 48 heures / Nombre total d'EIG (Indicateur ANRS PED)
		Médiane du délai de déclaration des décès (Indicateur ajouté)
	Médiane du délai de déclaration des EIG autres que les décès (Indicateur ajouté)	
Modalité 6 : la gestion des données	Qualité générale de la base de données informatisée	
	Les tables de donnée informatisées contiennent 0% de données aberrantes concernant l'âge et les critères de jugement principaux	Proportion de valeurs absentes ou aberrantes contenues dans la table de donnée informatisées pour : l'âge les critères de jugements principaux (CD4, Stade clinique VIH, PCR*)
	Sauvegarde et protection antivirus	
	L'essai dispose d'au moins de deux lieux différents de sauvegarde des données	Nombre de lieux de sauvegarde des données autres que le centre de calcul du Centre MURAZ (Indicateur ajouté)
	100% des sauvegardes prévues ont été effectuées	Proportion de sauvegardes effectuées les 12 derniers mois (Indicateur ajouté) : sauvegarde hebdomadaire pour le data-manager sauvegarde mensuelle pour le MEC sauvegarde mensuelle pour le Centre de gestion des données de Genève

Modalité 6 : la gestion des données	Sécurisation des données	
	100% des tables de données sont anonymes	Nombre de tables de données informatiques non anonymes (Indicateur ANRS PED)
	Les tables de données sont protégées par un antivirus à jour	Protection des données informatiques par un antivirus mis à jour (Indicateur ANRS PED)
	Le transfert des données est sécurisé	Présence d'un outil sécurisé de transfert de la base de données informatisée (Indicateur ANRS PED)
	Contrôle de qualité	
	100% des requêtes ont été répondues et corrigées simultanément dans la base de données informatisée et sur les CRF	Proportion de requêtes répondues, corrigées dans la base de données informatisée (Indicateur ajouté)
		Proportion de requêtes répondues, corrigées simultanément dans la base de données informatisée et les CRF (Indicateur ajouté)
Modalité 7 : la pharmacie	Etiquetage des boîtes de médicaments	
	Les médicaments sont étiquetés conformément au SOP de l'essai	Présence d'une procédure d'étiquetage des boîtes de médicaments (Indicateur ANRS PED)
		Respect de la procédure d'étiquetage des médicaments (Indicateur ANRS PED)
	Stockage	
	Les médicaments sont conservés conformément au protocole de l'essai	Conditions de stockage conformes aux indications du protocole (Indicateur ANRS PED)
		Présence d'un système de contrôle des conditions de stockage pour chaque médicament (Indicateur ANRS PED)
		Présence d'un équipement de stockage de secours (Indicateur ANRS PED)
	Traçabilité	
	La traçabilité des médicaments de l'essai peut être suivie	Présence d'un registre pharmacie de dispensation des médicaments de l'essai (Indicateur ANRS PED)
		Traçabilité des médicaments dans les registres de dispensation (Indicateur ANRS PED) Au Centre de Santé de GUIMBI Au centre de santé de la CNSS Au Centre de santé de FARAKAN Au CHUSS A la pharmacie centrale

Modalité 7 : la pharmacie	Rupture de stock	
	Absence de rupture de stock d'ARV à la pharmacie principale et dans les pharmacies des sites d'investigation clinique	Présence de période de rupture de stock d'ARV à la pharmacie principale (Indicateur ANRS PED) Présence de rupture de stock d'ARV dans au moins une des pharmacies des sites d'investigation clinique (Indicateur ANRS PED)
Modalité 8 : le laboratoire	Etiquetage des échantillons	
	100% des échantillons biologiques sont étiquetés conformément au protocole de l'essai	Etiquetage des tubes des échantillons biologiques conforme au SOP de l'essai (Indicateur ANRS PED)
	Transport des échantillons	
	L'essai dispose d'un SOP de transfert des échantillons biologiques	Présence de procédure de transport des échantillons biologiques cité dans le cahier de procédure de l'étude ou dans le protocole (Indicateur ANRS PED)
	Réception et stockage des échantillons	
	100% des échantillons biologiques sont conservés conformément au protocole de l'essai	Présence d'une procédure de réception des échantillons dans les laboratoires biologiques (Indicateur ANRS PED)
		Conditions de stockage des échantillons conformes au protocole (Indicateur ajouté) Présence d'un système de contrôle des conditions de stockage des échantillons (Indicateur ajouté)
Réalisation des examens biologiques		
100% des examens protocolaires de CD4 pour les mères et PCR pour les enfants ont été effectués et sont sans valeurs aberrantes	Pourcentage d'examens biologiques protocolaires effectués sans valeurs manquantes ou aberrantes parmi ceux prévus chez les patients (Indicateur ANRS PED) Pour les mères (CD4) Pour les enfants (PCR)	

Modalité 8 : le laboratoire	Contrôle de qualité externe	
	100% des contrôles de qualité externes des examens biologiques prévus ont été effectués	<p>Nombre de contrôles de qualité externes réalisés / Nombre de contrôle de qualité externes prévus (période allant de janvier 2005 à mai 2008) :</p> <p>Hématologie (fait par l'UKNEQUAS) Immunologie (réalisé par l'UKNEQUAS) Sérologie VIH (fait par le CDC Atlanta) PCR à temps réel (fait par l'AC11 de l'ANRS) Biochimie</p>
Modalité 9 : la coordination locale de l'essai	Monitoring	
	100% des visites de monitoring interne et externe prévues ont été réalisées	Nombre de visites de monitorings internes réalisés / Nombre de visites de monitorings internes prévus
		Nombre de visites de monitorings externes réalisés / Nombre de visites de monitorings externes prévus
	Tenue des réunions de coordination	
	100% des réunions de coordination prévues ont été réalisées	Nombre de réunions hebdomadaires du personnel réalisées les 12 derniers mois (juin 2007 à mai 2008)/ Nombre de réunions hebdomadaires prévues
		Nombre de réunions mensuelles du personnel réalisées les 12 derniers mois/ Nombre de réunion mensuelles prévues
		Nombre de réunions du comité de pilotage du projet tenues/ Nombre de réunion du comité de pilotage prévues
Nombre de réunions du comité technique de gestion et de coordination du projet tenues/ Nombre de réunions du comité technique de gestion et de coordination du projet prévues		
Cahier de charge du personnel	Nombre de réunions du comité technique de validation des évènements cliniques comité tenues/ Nombre de réunions du comité technique de validation des évènements cliniques comité prévues	
	100% du staff de l'essai dispose d'un cahier de charge	Proportion de membres du staff technique ayant un cahier de charge défini

9.2 Annexe 2 : Guide d'entretien avec le personnel de l'essai clinique Kesho-Bora au Burkina-Faso

GUIDE D'ENTRETIEN AVEC LE PERSONNEL :

Date de l'enquête

Nom de l'enquêteur

Heures de début de l'entretien:

Heure de fin :

IDENTIFICATION DE L'ENQUETE

Nom et prénom

Profession :

Fonction dans l'étude :

Nombre de mois dans l'étude :

Pour l'investigateur principal	
Avez- vous participé à l'élaboration du protocole et de ses annexes? (Uniquement pour l'investigateur principal) Si oui comment avez-vous été contacté ?	
Quelles sont les grandes étapes que vous avez suivi pour mettre en place l'essai ? (décrire les étapes)	
Avez-vous rencontré des difficultés au cours de la mise en place de l'essai ? Si oui, préciser les solutions trouvées	
Quelle est la date de démarrage de l'essai	
Quelle organisation avez-vous mis en place pour la conduite de l'essai ?	

Items	Prévus	Disponibles,réalisés, temps de travail
Pour le chargé de projet et la monitrice d'étude clinique		
Nombre de gestionnaires de données :		
Nombre de conseillères :		
Nombre d'assistants sociaux :		
Nombre de gestionnaires de médicaments :		
Nombre de techniciens de laboratoire		
Nombre de personnel administratif (comptable, secrétaire...)		
Nombre de médecins		
Autres ressources humaines, préciser		
Avez-vous eu des changements de personnels ? Si oui préciser comment avez-vous pallier à la perte de savoir faire		
Nombre de réunions de coordination hebdomadaire tenues les 12 derniers mois (demander les rapports) Si ce nombre est inférieur à celui prévu, donner les raisons		
Nombre de réunions de coordination mensuelles du personnel tenues les 12 derniers mois (demander les rapports) Si ce nombre est inférieur à celui prévu, donner les raisons		
Nombre de recommandations fait au cours de ces réunions, qui ont été mis en œuvre. S'il y a un écart ,préciser les raisons		
Nombre de réunions du comité d'éligibilité et de validation des événements cliniques tenues (demander les rapports) Si ce nombre est inférieur à celui prévu, donner les raisons		
Nombre de réunions du comité technique de coordination et de gestion tenues (demander les rapports) S'il y a un écart, préciser les raisons		

Items	Prévus	Disponibles,réalisés, temps de travail
<p>Disposez vous d'une description du cahier de charge de chacun des membres du Staff de l'étude ?</p> <p>Si Oui demander à voir les cahiers de charge</p>		
<p>Avez-vous contracté une assurance pour les patients et l'IP ?</p> <p>Si Non préciser les raisons</p>		
<p>Nombre de rapports de contrôle de qualité</p> <p>S'il existe un écart entre le nombre prévu et celui disponible, préciser les raisons</p>		
<p>Nombre de recommandations issues du contrôle de qualité des 12 derniers mois mis en œuvre</p>		
<p>Avez-vous opéré des déviations au protocole de l'essai ?</p> <p>Si oui lesquelles et pourquoi (demander à voir les notes de déviations)</p>		
<p>Quelles sont les dispositions qui ont été prises pour la prise en charge des mères et des enfants infectés après leur sortie de l'étude ?</p> <p>Combien de patients ont déjà bénéficié de ces dispositions ?</p> <p>Mères :.....</p> <p>Enfants :.....</p>		
<p>Pour le responsable du laboratoire</p>		
<p>Quel circuit suit les prélèvements de l'étude ?</p>		
<p>Il y a-t-il des déviations par rapport au circuit prévu dans le protocole ?</p> <p>Si oui préciser lesquelles et indiquer les mesures prises pour que ces déviations n'altèrent pas la qualité de l'étude :</p>		

Items	Prévus	Disponibles,réalisés, temps de travail
<p>Nombre de contrôle de qualité des examens biologiques effectués (demander les rapports)</p> <p>Hématologie</p> <p>Biochimie</p> <p>Immunologie</p> <p>PCR</p> <p>Sérologie HIV</p> <p>Autres (préciser)</p>		
<p>Nombre de rupture de stock de réactifs ou de consommables</p>		
<p>Si ce nombre est différent de zéro, préciser les raisons, les dates et les réactifs concernés:</p>		
<p>Pour le responsable de la gestion des données</p>		
<p>Quel circuit suit les données de l'étude ?</p>		
<p>Il y a-t-il des déviations par rapport au circuit prévu dans le protocole ?</p> <p>Si oui préciser lesquelles et indiquer les mesures prises pour que ces déviations n'altèrent pas la qualité de l'étude :</p>		
<p>Nombre de requêtes formulées (demander les rapports)</p>		
<p>Nombre de requêtes formulées répondues</p>		
<p>Gardez-vous une trace des corrections ?</p>		
<p>Comment sont effectuées les corrections dans les tables et les dossiers</p> <p>Seulement dans les tables</p> <p>Dans les tables et les CRFs</p> <p>Avec la signature du correcteur</p> <p>Avec la précision de la date de correction</p>		

Items	Prévus	Disponibles,réalisés, temps de travail
Préciser la régularité des sauvegardes		
Nombre de sauvegardes en des lieux différents du centre de gestion des		
Si le nombre réalisé est inférieur à celui prévu, préciser les raisons		
<p>Avez-vous un anti-virus sur les ordinateurs contenant les tables de l'étude ?</p> <p>Si oui préciser la périodicité de la mise à jour</p> <p>Si non préciser les raisons ?</p>		
Pour le gestionnaire des médicaments		
Quel circuit suit les médicaments de l'étude ?		
<p>Il y a-t-il des déviations par rapport au circuit prévu dans le protocole ?</p> <p>Si oui préciser lesquelles et indiquer les mesures prises pour que ces déviations n'altèrent pas la qualité de l'étude :</p>		
Combien de rupture de stock de molécules d'ARV avez –vous eu ?.....		
<p>S'il y en a eu, préciser les molécules ? (1-AZT, 2- LPV/r, 3- NVP, 4- 3TC)</p> <p>Raisons de la rupture :.....</p>		
Pour tous les responsables		
Quels sont les points forts de l'essai selon vous		
Quels sont les points à améliorer de l'essai selon vous		
Quelles recommandations faites pour améliorer la qualité de l'essai		