

**RAPPORT D'ACTIVITES**  
**du**  
**SITE ANRS**  
**EN ASIE DU SUD-EST**

**2004 - 2006**

## SOMMAIRE

Pages

### Avant propos

### Science fondamentale et Physiopathologie

#### *Déterminants immuno-virologiques de l'infection*

- ANRS 1280 : Etude des facteurs génétiques de susceptibilité et résistance à l'infection VIH au Cambodge (GENOKAM)..... 4
- ANRS 12117 : Effet transdominant négatif des variants naturels du gène CCR5 spécifiques des populations du Sud Est asiatique. Effet anti VIH des variants naturels CCL4 et TRIM5alpha dans les mêmes populations ..... 6

### Epidémiologie descriptive

#### *Epidémiologie des infections associées*

- ANRS 1260 : Amélioration de la prise en charge des pneumopathies infectieuses chez l'adulte au cours de l'infection VIH/SIDA en Afrique et en Asie du Sud Est. Investigations épidémiologiques et développement d'algorithmes d'orientation du diagnostic et d'aide à la prise en charge thérapeutique. .... 7

### Recherche Clinique

#### *Essais thérapeutiques*

- ANRS 1210 : Efficacité et tolérance d'un traitement antirétroviral à Ho Chi Minh Ville (VIETAR) ..... 12
- ANRS 12109 : Essai de phase II, multicentrique, en ouvert, non randomisé, d'évaluation de la pharmacocinétique et de la tolérance de l'association Ténofovir-Emtricitabine chez la femme enceinte et le nouveau-né en Afrique et en Asie. Prévention de la transmission peripartum du VIH-1 dans les pays à ressources limitées : l'association Ténofovir-Emtricitabine comme alternative ou complément à la monodose de Névirapine ..... 15
- ANRS 1295 : Introduction précoce vs tardive d'un traitement antirétroviral chez des patients adultes atteints de tuberculose et co-infectés par le VIH au Cambodge (CAMELIA) ..... 20

***Monitoring des essais thérapeutiques***

- **Groupe de Travail ANRS : Charge virale et RT PCR en temps réel ..... 27**
- **Groupe de Travail ANRS : Résistance et Perspectives (ANRS 12134) ..... 35**

**Sciences sociales et santé publique**

***Prévention en santé publique***

- **ANRS 1271 : Déterminants de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel : aspects anthropologiques ..... 43**

***Prise en charge et accès aux soins***

- **ANRS 12133 : Les patients experts au Cambodge. Itinéraires, rôles et enjeux de leur participation à l'accès aux soins contre le Sida ..... 47**

**Co-infection VIH / Hépatites**

**Sciences sociales et santé publique**

***Prévention en santé publique***

- **ANRS 12102 : La transmission des VIH, VHB, VHC dans les lieux de soin. Dimension socioculturelle de l'hygiène au Cambodge ..... 50**

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 1280**

---

### **Etude des facteurs génétiques de susceptibilité et résistance à l'infection VIH au Cambodge (GENOKAM)**

#### **1 – Bref Résumé**

L'objectif principal de ce projet était de caractériser le répertoire allélique de certains gènes candidats et son impact sur la susceptibilité à l'infection par le VIH dans la population cambodgienne. La première étape de cette étude consistait à la constitution d'une collection d'ADN provenant d'une part de patients VIH+ et d'autre part d'un groupe d'individus non infectés ayant un risque d'infection équivalent, recrutés au Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG) de l'Institut Pasteur du Cambodge. Environ 700 individus consentants ont été inclus dans chaque groupe et la distribution des différents variants alléliques comparée entre ces deux groupes.

Parmi les gènes candidats proposés, nous avons comparé les fréquences alléliques des variants naturels des gènes CCR5 Mip1a et Mip 1b et RANTES compte tenu leur rôle dans le contrôle de l'entrée du VIH dans les cellules eucaryotes. Dans l'ensemble nous avons observé qu'il existe des variants naturels de ces gènes dans la population Cambodgienne, mais soit les fréquences alléliques étaient trop faibles pour obtenir des différences statistiquement significatives entre les deux groupes soit il y avait des variants qui étaient distribués de manière similaire entre les deux groupes. Néanmoins certaines de ses données ont été intégrées dans des publications portant sur d'autres projets financés par l'ANRS menés en Asie du Sud-est, en Europe et en Afrique. 1-4

Pour la suite de ce travail nous sommes en train d'étudier le rôle des variants naturels des gènes TRIM5a et APOBEC 3G et EF.

#### **2 - Publications**

1. Capoulade-Metay, C., L. Ma, L. X. Truong, Y. Dudoit, P. Versmisse, N. V. Nguyen, M. Nguyen, D. Scott-Algara, F. Barre-Sinoussi, P. Debre, G. Bismuth, G. Pancino, and I. Theodorou. 2004. New CCR5 variants associated with reduced HIV coreceptor function in southeast Asia. *AIDS* 18:2243-2252.

2. Capoulade-Metay, C., L. Meyer, T. Tran, A. Persoz, A. Bourdais, Y. Dudoit, J. F. Delfraissy, P. Debre, and I. Theodorou. 2005. Influence of the R22H variant of macrophage inflammatory protein 1beta/Lag-1 in HIV-1 survival. *AIDS* 19:831-833.
3. Capoulade-Metay, C., A. Ayouba, A. Kfutwah, K. Lole, S. Petres, Y. Dudoit, P. Deterre, E. Menu, F. Barre-Sinoussi, P. Debre, and I. Theodorou. 2006. A natural CCL5/RANTES variant antagonist for CCR1 and CCR3. *Immunogenetics* 58:533-541.
4. Ma, L., Y. Dudoit, T. Tran, H. Xing, J. Chen, G. Pancino, G. Bismuth, P. Debre, Y. Shao, I. Theodorou, and C. Capoulade-Metay. 2005. Biochemical and HIV-1 coreceptor properties of K26R, a new CCR5 Variant in China's Sichuan population. *J.Acquir.Immune.Defic.Syindr.* 39:38-43.

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 12117**

---

### **Effet transdominant négatif des variants naturels du gène CCR5 spécifiques des populations du Sud-Est asiatique. Effet anti VIH des variants naturels CCL4 et TRIM5alpha dans les mêmes populations**

Les travaux sur ce projet ont commencé en Mars 2006 avec l'arrivée du Dr. Ton Tran (Institut Pasteur de Ho Chi Minh Ville au Vietnam) pour 6 mois en France. Pour l'instant nous avons transfecté des cellules U 373 avec des constructions plasmidiques qui contiennent les variants du gène CCR5 retrouvés en Asie sous forme de protéines de fusion avec différents fluorochromes afin de suivre la synthèse et la sortie de ces molécules à la surface cellulaire. Le but de cette manipulation étant de marquer les molécules « sauvages » avec un premier fluorochrome et les molécules mutées avec un autre fluorochrome et cotransfecter les deux constructions dans la même cellule. Cela permettrait d'étudier en détail les interactions potentielles entre les molécules sauvages et mutées. Pour l'instant nous avons procédé à la fabrication de ces constructions et vérifié qu'elles sont bien visibles en microscopie optique. Au cours de la deuxième année de la subvention nous espérons pouvoir procéder aux expériences de cotransfection.

## Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 1260

---

### Amélioration de la prise en charge des pneumopathies infectieuses chez l'adulte au cours de l'infection VIH/SIDA en Afrique (Dakar, Bangui) et en Asie du Sud Est (Ho Chi Minh Ville et Phnom Penh) Investigations épidémiologiques et développement d'algorithmes d'orientation du diagnostic et d'aide à la prise en charge thérapeutique

- Investigateur principal Sud : Yves Germani (rédacteur)
  - Investigateur principal Nord : Pierre L'Her
  - Comité de pilotage : Yves Germani (Unité Pathogénie Microbienne Moléculaire, Réseau International des Instituts Pasteur) ; Pierre L'Her (Service de Pneumologie, Hôpital Percy) ; Muriel Vray, (Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Institut Pasteur), Charles Mayaud (Service de Pneumologie, Hôpital Tenon).
- 

**Summary** - In Dakar (Senegal), Bangui (Central African Republic), Ho Chi Minh City (Viet Nam) and Phnom Penh (Cambodia), it was considered urgent to improve case management of respiratory infections due to their high morbidity and mortality rates, to the lack of knowledge on responsible pathogens, and to high failure rates of treatment given according to UNAIDS algorithms. In these countries, a prospective study of HIV-positive patients admitted to the hospital with respiratory symptoms and chest X-ray abnormalities was performed. Clinical investigations and laboratory tests performed on blood, sputum, urine, stools and bronchoalveolar lavage specimens when available, have been used to determine specific microbiologic diagnoses and to establish the best clinical diagnosis. Algorithms for standard case management of HIV positive patients presenting with community-acquired pneumonia have been defined for Cambodia and Vietnam. Several publications are in progress and algorithms of treatments will be defined for Senegal and Central African Republic are in progress.

### 1 / Rappels : situation du sujet – objectif général et objectifs spécifiques

#### 1.1/ Situation du sujet

L'observatoire international des maladies infectieuses opportunistes (WAF 196), a déterminé que l'amélioration de la prise en charge des pneumopathies était une priorité de santé publique (cf rapports précédents).

- *Les pneumopathies concernent plus de 80% des patients hospitalisés infectés par le VIH. La mortalité est élevée.*
- *La prise en charge des patients est difficile non seulement par le manque de moyens (accessibilité aux examens paracliniques limitée : radiologique, endoscopique et biologique), mais aussi par le manque de connaissances sur les étiologies des principales manifestations cliniques observées en dehors de la tuberculose. L'ONUSIDA a proposé des algorithmes de prise en charge clinique dont l'adaptation en fonction des données épidémiologiques est recommandée pour permettre une prise en charge tenant compte du contexte d'intervention.*

#### 1.2/ Objectifs

L'objectif principal de l'étude est la description, chez les patients hospitalisés infectés par le VIH, des tableaux cliniques et radiologiques et des étiologies des pneumopathies infectieuses.

Les objectifs secondaires sont :

- l'étude des caractéristiques microbiologiques des germes isolés (résistance, virulence, ...),

- la détermination de la sensibilité et de la spécificité des résultats d'analyse de crachats profonds (expectoration induite) par rapport aux résultats d'analyses des prélèvements réalisés sous endoscopie bronchique,
- la construction d'algorithme d'aide à la prise en charge des pneumopathies infectieuses adaptés aux contextes épidémiologiques et aux techniques de laboratoire disponibles.

### **1.3/ Antériorités**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, multicentrique internationale (Ho Chi Minh Ville, Phnom Penh, Dakar, Bangui), coordonnée. Elle a été soutenue par la Fondation Mondiale SIDA (WAF 196 (99-015)) pour la phase de mise à niveau opérationnelle des sites. L'action ANRS 1260 concerne les investigations cliniques et biologiques.

## **2 / Avancement des travaux sur la période 2005 / 2006**

Les investigations biologiques et la collecte des informations épidémiologiques sont maintenant achevées sur les quatre sites.

### **2.1/ Sites asiatiques**

Les bases de données ont été vérifiées et la phase d'exploitation des résultats est en cours. Deux rapports (cf annexes 1 & 2) ont été élaborés en 2005 pour les ministères de la santé du Vietnam et du Cambodge. Pour mémoire ces deux rapports présentent :

- Les populations étudiées
- Les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques, microbiologiques, des populations
- Deux algorithmes spécifiques à chacun des sites. Ces deux algorithmes sont maintenant opérationnels.

La phase de publication et de communication des résultats est engagée.

### **2.1.1/ Publications**

#### **2. 1. 1. 1/ Publications concernant les 4 sites**

- La stratégie adoptée par le Comité de Pilotage est une publication princeps actuellement bien avancée, incluant la description de l'ensemble de la méthodologie et du protocole (les autres publications pourront s'y référer) et décrivant les caractéristiques cliniques et les étiologies des pneumopathies au cours de l'infection VIH-SIDA chez les sujets des quatre sites (draft en annexe 3). Cette première publication (*Clinical features and aetiologies of pneumonia in HIV-infected patients : A study conducted in Africa (Dakar, Senegal and Bangui, Central African republic) and in South-East Asia (Phnom Penh, Cambodia, and Ho Chi Minh City, Vietnam) (ANRS 1260)*). Muriel Vray est rédactrice coordinatrice de cette publication.
- Une seconde publication en cours de rédaction sur les aspects microbiologiques décrit de manière approfondie l'épidémiologie des pneumopathies documentées microbiologiquement, analyse les différences observées selon les sites, en discute les causes, en évalue les retombées en terme de prise en charge. Y. GERMANI coordonne la rédaction pour le Lancet.

#### **2. 1. 1. 2/ Publications spécifiques au site Asie**

- Une première publication en cours de rédaction décrit les caractéristiques cliniques et les étiologies des pneumopathies VIH (+) BAAR (-) au Cambodge (S. CHAN, et al. C. MAYAUD pour Am Rev Respir Dis Crit Care Med).
- Une seconde publication décrit les caractéristiques cliniques et les étiologies des pneumopathies VIH (+) BAAR (-) au Vietnam (T. QUY, et al. C. MAYAUD pour Thorax).
- Une troisième publication, très avancée (annexe 4, *Predictors of Pneumocystis jiroveci and pulmonary tuberculosis in smear-negative patients with HIV infection in Asia*) analyse à partir des corrélations clinico-microbiologiques, les facteurs prédictifs des pneumopathies à *Pneumocystis*

*jiroveci* et de la tuberculose chez les sujets infecté par le VIH dont l'examen de crachat est négatif (Odile LeMinor *et al*). Elle est tirée du mémoire pour le Master 2 de Santé Publique (option recherche clinique) soutenu en 2005 par Odile LeMinor à Paris XI.

- Une quatrième publication (annexe 5, *Prevalence of anti-tuberculosis drug-resistant in pulmonary tuberculosis associated with HIV infection patients in Cambodia*) informe sur la résistance aux antibiotiques de *M. tuberculosis* (S BORANN *et al.*).

### 2.1.2/ Communications

Pour le Cambodge, les communications sont les suivantes :

- (Annexe 6) / CHAN SARIN, *et al.* Causes of pneumonia in HIV infected persons in Cambodia - ANRS 1260 "PNEUMOKAM". **Medicine and Health in the Tropics Congress**, Scientific Session PS 57 / Respiratory Disease in the Tropics. 2005, 11 – 15 Septembre, Marseille, France.(Annexe 7) / CHAN SARIN, *et al.* Epidemiology of bacterial pneumonia in HIV-infected Cambodian persons hospitalised – ANRS 1260 "PNEUMOKAM". **Medicine and Health in the Tropics Congress**, Scientific Session PS 57 / Respiratory Disease in the Tropics. 2005, 11 – 15 Septembre, Marseille, France.(Annexe 8) / SAR BORANN *et al.* Drug resistant pulmonary tuberculosis in HIV/AIDS infected patients in Cambodia. **XVI International AIDS Conference** – 13-18 August 2006, Toronto, Canada.
- (Annexe 9) / SAR BORANN *et al.* Surveillance of Multi Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Cambodia. **Cambodge Santé 2006**, Phnom Penh, 23 – 27 Octobre 2006, Phnom Penh, Cambodge.
- (Annexe 10) SAR BORANN *et al.* Surveillance of Multi Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates in Cambodia. **46th ICAAC**, San Francisco, 27 – 30 Septembre 2006, USA.

Pour le Vietnam les communications sont les suivantes :

- (Annexe 11) / HOANG THI QUY, *et al.* Description of HIV positive patients with pulmonary infections in South-Eastern Asia. **The Third National Scientific Conference on HIV/AIDS, Ho Chi Minh City, 2005, 24 – 26 November**, Ho Chi Mionh City, Vietnam.
- (Annexe 12) / TAI THE DIEP, *et al.* Detection of *Pneumocystis jiroveci* in HIV positive patients by PCR and immunofluorescence. **Vietnamese Journal of Medicine**.
- (Annexe 13) DUC NGUYEN HONG, *et al.* Comparison between induced sputum and broncho alveolar lavage in HIV infected patients with pneumocystis pneumonial. **XVI International AIDS Conference** – 13-18 August 2006, Toronto, Canada.
- (Annexe 14) / TAI THE DIEP, *et al.* PCR as a useful tool to improve diagnosis of *Pneumocystis jiroveci*. **XVI International AIDS Conference** – 13-18 August 2006, Toronto, Canada.

### 2.2/ Sites africains

Les supervisions biologiques à partir desquelles les bases de données ont pu être validées ont été réalisées en février 2005 à Dakar et en janvier 2006 à Bangui. L'objectif de ces supervision était de vérifier : (1) la conformité entre le protocole d'investigations biologiques décrit dans le projet princeps et sa réalisation pratique ; (2) la validité des méthodes d'analyses biologiques (cf rapports communiqués à l'ANRS).

A l'issue d'une première analyse des données, il a été nécessaire de revoir l'ensemble des diagnostics indéterminés. A côté des groupes I (Diagnostic certain avec documentation microbiologique) et II (Diagnostic probable avec documentation microbiologique), il a été constitué un groupe III (Diagnostic probable sans documentation microbiologique mais identifié par l'amélioration/guérison sous traitement spécifique unique : antibiotique pour bactéries, antituberculeux pour tuberculose, cotrimoxazone + stéroïdes pour pneumocystose, chimiothérapie pour tumeur). Ce nouveau groupe augmente le nombre de diagnostics probables sur l'Afrique et permet des comparaisons plus équilibrées avec les sites d'Asie.

Données finales concernant l'Afrique après reclassification 2006 :

	Groupe I N (%)	Groupe II N (%)	Groupe III N (%)	Indéterminés N (%)
Bangui	80 (56%)	7 (5%)	23 (16%)	33 (23%)
Dakar	43 (46%)	17 (18%)	18 (19%)	16 (17%)

Données quantitatives et qualitatives concernant la reclassification 2006 des diagnostics indéterminés, en Asie et en Afrique :

	Cas jugés indéterminés en 2005	Cas indéterminés reclassés en 2006 comme diagnostics probables sur la réponse favorable à un traitement spécifique			
		Bactéries	<i>M. tuberculosis</i>	<i>P. Jeroveci</i>	Tumeur
Bangui	56	23	2		
Dakar	34	13	4		1
Phnom Penh	44	7	3	2*	
Ho Chi Minh Ville	23	2		3*	

\* pas de LBA

Diagnosics restant indéterminés après la reclassification 2006 (absence de documentation microbiologique et absence de guérison sous traitement spécifique) et correspondant soit à des malades décédés sans exploration, soit à des malades guéris sous associations thérapeutiques. A noter que l'étiologie de ces cas définitivement classés comme indéterminés peut être néanmoins fortement suggérée par la sémiologie (éléments de discussion des ces cas indéterminés) :

	Cas jugés indéterminés en 2005	Cas restant indéterminés en 2006	Etiologies suggérées par les données cliniques des cas restant indéterminés en 2006				
			Avec orientation sémiologique				Sans orientation sémiologique
			Bactéries	<i>M. tuberculosis</i>	<i>P. Jeroveci</i>	Tumeur	
Bangui	56	31	6	4	6	1	16
Dakar	34	16		4	2	1	9
Phnom Penh	44	32	4	4	12	1	11
HCM ville	23	18	1	1	10		6

La phase de publication et de communication des résultats sera prochainement engagée. Actuellement, seuls les résultats confirmés sont exploités.

### 2.2.1/ Publications

Les résultats feront l'objet de publications spécifiques à orientation clinique et à orientation microbiologique.

### 2.2.2/ Communications

(Annexe 15) Bercion R et al. Etiologies des pneumopathies liées au VIH/SIDA à bangui, république Centrafricaine. **XIIème actualités du Pharo** / Marseille 7 – 9 Septembre 2006.

### **3 / Perspectives**

En 2006 / 2007 l'ensemble de la base de données sera disponible et l'exploitation des résultats progressera. Ainsi que cela a été réalisé pour les sites asiatiques, deux rapports destinés aux autorités de santé publique du Sénégal et de la RCA (bilan complet des données disponibles, recommandations et algorithmes de prise en charge des pneumopathies) seront produits.

Pour les sites asiatiques, les projets de publications sont les suivants :

- Expressions cliniques comparées des tuberculoses BAAR (+) et des tuberculoses BAAR (-) chez les personnes VIH (+) en Asie du Sud Est. *Chest*
- Valeur prédictive de la présence d'adénopathies périphériques pour le diagnostic de l'origine tuberculeuse d'une pneumopathie VIH (+). *AIDS*
- Apport diagnostique respectif du LBA, du micro LBA et de l'expectoration induite au diagnostic étiologique des pneumopathies VIH (+) en Asie du Sud Est. *J Infect Dis*
- Mortalités des tuberculoses BAAR (+) chez les vietnamiens infectés par le VIH : facteurs prédictifs et causes. *Eur Resp. J*

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 1210**

---

Etude de l'efficacité et de la tolérance d'un traitement antirétroviral par l'association Didanosine / Lamivudine / Efavirenz en prise unique quotidienne, chez des patients infectés par le VIH dont les CD4 sont inférieurs à 200 / mm<sup>3</sup> à Hô Chi Minh Ville. (Projet VIETARV)

Investigateur principal Sud : Nguyen Huu Chi

Investigateur principal Nord : Jean Yves Follezou

Comité scientifique : Jean Pierre Aboulker (Inserm SC10), Brigitte Bazin (ANRS), Hervé Fleury (CHU Bordeaux), Jean Yves Follezou (CHU Pitié Salpêtrière), Maryvonne Maynard (Institut Pasteur HCMV), Nguyen Huu Chi (Hôpital des Maladies Tropicales), Nguyen Hong Duc (Hôpital Pham Ngoc Thach), Nguyen Thi Hoang Lan (Centre de Médecine Préventive), Nguyen Van Ngai (Hôpital de Binh Trieu), Truong Thi Xuan Lien (Institut Pasteur HCMV), Jean Paul Viard (Hôpital Necker), Laurence Weiss (Hôpital Européen Georges Pompidou).

---

**Summary** : Despite a high number of infected subjects (estimated of 250,000 at the end of 2004) and a rapid spread of HIV infection in Vietnam, the use of anti-retroviral therapy remains limited. However, access to care and treatment has been expanded in Vietnam in 2005-2006 with the support of national and international organisations. ANRS 1210 study is the first pilot program using highly antiretroviral therapy (HAART) to evaluate the efficacy and the tolerance of an antiretroviral therapy delivered to adults in an external system of medical care, in Ho Chi Minh City. This feasibility study has also the objective to evaluate the cause of treatment failures and to assess social and behavioural conditions of patients at different stages during the treatment.

The present study is an open trial with direct individual benefit.

The chosen treatment is a once-daily administration of 3TC, DDI and Efavirenz delivered to HIV infected adults with a CD4 count below 200/mm<sup>3</sup>. The duration of the study is eighteen months with a main evaluation at six months. Hundred patients have been selected in outpatient consultation of Binh Trieu hospital and Tropical Diseases Hospital of Ho Chi Minh City. The last visit of follow up was done in June 2006 and analysis is undergoing.

The main criteria of evaluation will be the immunological response at 6 months, opportunistic infection events and the proportion of patients undergoing a regular monitoring at 6 months. Viral response will be also appreciated but, for technical question, will not be a main criteria of the study.

Patients are also administered a questionnaire by a trained independent interviewer about adherence to treatment, mental well-being, housing and nutrition, drug and sexual behaviour, social support and disclosure in order to study the associations between socio-behavioural dimensions, adherence and viral load at two successive follow-up visits.

### **1/ Etat d'avancement du projet**

#### **1.1/ Situation du sujet**

Au Vietnam, le premier cas de séropositivité a été dépisté en 1990 ; bien que l'infection par le VIH/SIDA reste relativement limitée avec une prévalence de 0.2 à 0.8 %, la dynamique de l'infection ne montre pas de diminution du nombre de nouveaux cas dépistés et révèle de façon plus inquiétante une extension dans la population générale. En 2005, le nombre évalué de personnes infectées était compris entre 110 et 360 000, l'ONUSIDA estime que 40 à 50 vietnamiens serait infectés chaque jour et que 22 000 personnes nécessiteraient un traitement antirétroviral. Le mode de transmission prédominant reste la toxicomanie par

voie veineuse qui représente environ 60 % des cas, la population touchée étant de plus en plus jeune (65% ont moins de 30 ans). Lors du démarrage effectif de l'étude ANRS 1210 en Septembre 2003, l'accès aux antirétroviraux était limité essentiellement pour des raisons économiques. L'année 2005 a vu une mobilisation plus importante des ressources allouées à la lutte contre le VIH/SIDA permettant une ouverture sur l'accès aux soins incluant les traitements antirétroviraux.

## **1.2/ Objectifs**

L'objectif principal de cette étude de faisabilité est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une thérapeutique antirétrovirale chez l'adulte dont le taux de CD4 est inférieur à 200 CD4/mm<sup>3</sup> (triple association 3TC – DDI – Efavirenz, en prise unique quotidienne). Les objectifs secondaires sont d'évaluer les causes des échecs du traitement en se basant sur des critères immunologiques et cliniques.

## **1.3/ Etat des lieux**

Le démarrage de l'étude a eu lieu en Septembre 2003 et les derniers patients n'ont été inclus qu'en Janvier 2005 en raison de difficultés liées à l'approvisionnement d'antirétroviraux. La dernière visite de suivi ayant été réalisée en Juin 2006, les analyses sont en cours et les résultats présentés dans ce rapport sont des résultats préliminaires devant être validés lors d'une analyse finale.

### **1.3.1/ Caractéristiques de la population à l'inclusion**

100 patients ont été recrutés : 50 patients suivis à l'Hôpital des Maladies Tropicales (HMT) et 50 patients suivis à l'Hôpital de Binh Trieu (BT). La plupart des patients étaient des hommes (83%), la moyenne d'âge était de 29 ans ( $\pm 9$  ans) et le mode de contamination essentiel était l'usage de drogue par voie intraveineuse pour 77% des patients parmi lesquels 21% déclaraient une consommation active de drogue à l'inclusion.

Du point de vue biologique, la co-infection VIH-VHC était fréquente (75% des cas) et la présence d'AgHBS positive retrouvée chez 13 patients. A la baseline, la moyenne des CD4 était de  $68 \pm 61 \times 10^6 / l$  (mediane de  $50 \times 10^6 / l$ ) et la charge virale plasmatique de  $5.3 \pm 0.8 \log_{10}$  copies/ml.

### **1.3.2/ Evolution au cours du suivi**

1487 consultations cliniques ont été réalisées au cours du suivi. A 6 mois, 81/88 patients soit 92% des patients avaient eu un suivi clinique et biologique régulier. La moyenne des CD4 était de  $163 \pm 115 \times 10^6 / l$  et la moyenne de la charge virale plasmatique de  $3.7 \pm 1.3 \log_{10}$  copies/ml. Durant ces 6 premiers mois de HAART, 23 événements VIH sont survenus avec essentiellement des infections à *M. tuberculosis* ou *C. neoformans* entraînant le décès de 12 patients. Une interruption thérapeutique a été nécessaire pour des effets secondaires sévères dans 3 cas (grade 4 dans la classification ANRS) : 2 cas d'hépatotoxicité chez des patients co-infectés par les virus de l'hépatite B et C et 1 cas d'allergie sévère à l'Efavirenz. L'adhérence au traitement semble difficile à évaluer malgré les autoquestionnaires mis en place au début de l'étude et une étude complémentaire réalisée au cours du suivi en l'absence de dosages pharmacologiques. Le pourcentage de patients considéré en échec immunologique selon le protocole est de 38.8 % à M6 (augmentation inférieure à 50 cellules) conduisant à réaliser à posteriori des analyses génotypiques de résistance aux antirétroviraux. Selon les premiers résultats en cours d'analyse, un nombre important de patients auraient des mutations de résistance aux NNRTI à la baseline.

## **1.4/ Difficultés rencontrées et expériences partagées**

- La mise en place de l'étude a été longue (2 ans) en raison de problèmes administratifs et logistiques d'approvisionnement et de financement des antirétroviraux. Un programme de prise en charge des infections opportunistes a été mis en place (programme PIOV) en Juillet 2001 afin de constituer une phase pilote de l'essai ANRS 1210, impliquant les mêmes équipes cliniques et permettant d'évaluer la faisabilité d'un suivi thérapeutique régulier. Les patients inclus dans ce programme bénéficiaient d'une prophylaxie journalière par cotrimoxazole (960 mg) ainsi que du traitement

curatif des infections intercurrentes dans le cadre des médicaments compris dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS.

- Lors du suivi de l'étude nous avons été également confrontés à des problèmes d'approvisionnement d'ARV nécessitant une interruption du screening de nouveaux patients de 8 mois. Par ailleurs divers points ont été soulevés :
  - o Renforcement du soutien clinique aux équipes et des conditions de consultation au niveau de l'Hôpital des Maladies Tropicales
  - o Renforcement du soutien psycho-social et de l'éducation thérapeutique des patients grâce, entre autre, au partenariat Esther.
  - o Mise en place effective de la quantification de la charge virale au Centre de Médecine Préventive et de contrôles de qualité.
  - o Difficultés du suivi des patients liées à la politique nationale contre la toxicomanie : les toxicomanes actifs pouvant à tout moment être mis dans des centres de réhabilitation situés en dehors de la province d'Hô Chi Minh Ville cela entraîne fatalement des interruptions de traitement. Par ailleurs, l'introduction de programmes de substitution reste déterminante et en accord avec la nouvelle stratégie nationale de lutte contre le Sida.
- Fin d'étude : le relai thérapeutique des patients en fin d'étude devant être assuré par le programme national, les délais importants de prise en charge ont nécessités que les patients continuent à être suivis dans le cadre de l'étude ANRS durant plus de 6 mois. Par ailleurs en raison des lignes d'antirétroviraux disponibles au Vietnam, il a fallu procéder à certaines adaptations thérapeutiques.

## **2/ Liste des publications et communications**

- « Difficulties in access to prevent opportunistic infections among HIV infected patients in Ho Chi Minh City ». Nguyen Huu Chi et al. Abstract 635 - 2<sup>ème</sup> Conférence Internationale de l'IAS, Paris, Juillet 2003
- "Study of efficacy and tolerance of a once daily antiretroviral regimen (3TC/DDI/Efavirenz) in HIV infected patients with CD4 below 200/mm<sup>3</sup>, in Ho Chi Minh City (Viet Nam): preliminary results". MAYNART M. et al . Conference on the TB/HIV in the Mekong sub-region, October 2004.

## **3/ Liste des formations durant la période de l'étude (2003-2006)**

- Formations cliniques :
  - o Stage de 3 mois d'un médecin vietnamien à l'Hôpital Européen Georges Pompidou
  - o Formations théoriques et compagnonnage en relation avec le programme ESTHER : médecins et infirmières
- Formations en recherche clinique :
  - o Formation au protocole de l'étude et au recueil de l'information
  - o Formation aux bonnes pratiques cliniques
  - o Formation sur les bases de données
- Formations biologiques :
  - o Formation théorique et pratique sur la détection de la charge virale par PCR temps réel
  - o Stage de 3 mois d'un biologiste français pour une formation continue sur la charge virale par PCR temps réel

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 12109**

---

Essai de phase II, multicentrique, en ouvert, non randomisé, d'évaluation de la pharmacocinétique et de la tolérance de l'association Ténofovir-Emtricitabine chez la femme enceinte et le nouveau-né en Afrique et en Asie.

Prévention de la transmission peripartum du VIH-1 dans les pays à ressources limitées : l'association Ténofovir-Emtricitabine comme alternative ou complément à la monodose de Névirapine

### **Summary**

#### **Background**

---

Single-dose nevirapine (sdNVP) is the option of choice for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV-1 in countries with limited resources. However, the use of sdNVP results in resistance mutations with an estimated frequency at of least 15 to 70% in women at W4-W6 postpartum. These mutations could compromise the success of subsequent treatments of mother and child with antiretroviral combinations that include NVP. Pre-clinical and clinical studies suggest that a combination of TDF and FTC may be a useful alternative or complement to sdNVP.

#### **Study objectives**

---

To study the pharmacokinetic properties, safety and viral resistance pattern of the combination of tenofovir disoproxil fumarate {TDF, 300 mg} and emtricitabine {FTC, 200 mg} in HIV-1 infected pregnant women and their newborns, in the setting of prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV-1 in Africa and Asia.

#### **Methods**

---

A Phase II, multicentre, open-label trial that will be conducted in two sequential steps with 30 mother-infant pairs per step and with a balanced allocation in Abidjan (Côte d'Ivoire), Soweto (South Africa) and Phnom Penh (Cambodia). Step 2 is only scheduled to begin after an interim analysis of the results of Step 1 is complete.

Step 1: administration of TDF/FTC to the mother.

Step 2: administration of TDF/FTC to the mother and the newborn.

#### **What has been done so far**

---

- IRB Approval of the protocole version 6
- IRB submission of amendments and of the Khmer version of the information sheet and consents
- Convention between ANRS and Institut Pasteur du Cambodge
- 106 000€ budget from ANRS
- Site opening visit by the project manager
- Shipment of the Clinical record forms
- Setting up of the database
- Adaptation of the procedures
- Training on neonatal blood sampling in Phnom Penh

## **Next steps and perspectives**

---

- To equip the monitor room and transfer the CRFs in this room
- To add the Khmer version of the information sheet and consents to the CRFs
- To receive Truvada®
- To receive the answer of the IRB relative to the amendments
- To order associated drugs and prepare birth gifts
- To order blood and urine sampling supplies
- To organize a first meeting to inform NGOs about the TEmAA trial and to answer their questions and a second meeting to detail their role in referring potentially eligible women and in following them after the end of the trial
- To organize such meetings with PMTCT-providing structures
- To organize thematic weekly trainings and meetings with focused persons of the staff

It is planned to open officially the site during the “Journées ANRS” on the 2<sup>nd</sup> of October and to begin the inclusions thereafter.

## **1- Situation du sujet**

La Névirapine monodose (mdNVP) est l’option de choix pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VIH-1 dans les pays à ressources limitées. Cependant, on observe avec la mdNVP des mutations virales de résistance dont la fréquence chez la femme à S4-S6 post-partum est estimée au entre 15 et 70%. Ces mutations compromettent le succès des traitements ultérieurs de la femme et de l’enfant avec des combinaisons d’antirétroviraux (ARV) incluant la NVP. Les études pré-cliniques et cliniques plaident en faveur d’une combinaison de TDF et de FTC, molécules qui présentent des propriétés pharmacocinétiques intéressantes et qui sont susceptibles d’en faire une alternative ou un complément à la mdNVP.

## **2- Objectifs**

### Objectif principal

- Etudier les propriétés pharmacocinétiques du TDF et du FTC chez la femme enceinte et le nouveau-né

### 1) Objectifs secondaires

- Etudier la tolérance du TDF et du FTC chez la femme enceinte et le nouveau-né
- Evaluer la pénétration du TDF et du FTC dans le colostrum, le lait maternel précoce et sa corrélation avec les taux plasmatiques de ces molécules
- Estimer la fréquence de survenue de mutations de résistance au TDF et au FTC à 4 semaines post-partum chez les femmes et à 4 semaines de vie chez les enfants infectés
- Décrire la fréquence de contamination peri-partum de la mère à l’enfant par le VIH-1 après utilisation d’un tel régime médicamenteux.

## Méthodes

Il s’agit d’un essai de phase II multicentrique en ouvert non randomisé conçu en 2 étapes :

Etape 1 : administration TDF/FTC à la mère ; Etape 2 : administration TDF/FTC à la mère et au nouveau-né

30 couples mère-enfant par étape seront inclus avec une allocation équilibrée par site, à Abidjan (Côte d'Ivoire), à Phnom Penh (Cambodge) et à Soweto (Afrique du Sud).

Traitements de l'étude

Patient/ Période du traitement		Etape 1	Etape 2
Mère	Antepartum	ZDV (300 mg x2 par jour) à partir de la 28 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée*	ZDV (300 mg x2 par jour) à partir de la 28 <sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée*
	Intrapartum	1 comprimé de NVP (200 mg) <b>+ 2 comprimés de TDF (300mg)- FTC (200mg) en début de travail</b>	1 comprimé de NVP (200 mg) <b>+ 2 comprimés de TDF (300mg)- FTC (200mg) en début de travail</b>
	Postpartum	<b>1 comprimé de TDF (300mg)- FTC (200mg) par jour pendant 7 jours</b>	<b>1 comprimé de TDF (300mg)-FTC (200mg) par jour pendant 7 jours</b>
Enfant		NVP sirop (2 mg/kg) en prise unique au premier jour de vie + ZDV sirop (4 mg/kg/12 heures/ 7 jours)	NVP sirop (2 mg/kg) + <b>TDF sirop (4mg/kg) + FTC sirop (6mg/kg) en prise unique au premier jour de vie</b> + ZDV sirop (4mg/kg /12 heures/7 jours)

\*entre la 28<sup>ème</sup> et la 38<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, ZDV=zidovudine, NVP= nevirapine,

TDF=tenofovir, FTC=emtricitabine

Critères de jugement

- Paramètres pharmacocinétiques du TDF et du FTC chez la mère et l'enfant
- Tolérance du TDF + FTC chez la femme enceinte
- Tolérance du TDF + FTC chez l'enfant (au cours de l'étape 2 uniquement)
- Fréquence des mutations de résistance virale au TD, au FTC et à la NVP chez les mères à J2 et S4 postpartum et chez les enfants infectés à J2 et S4 postnatal
- Effet de la combinaison antirétrovirale sur la charge virale maternelle
- Estimation du taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant (étude exploratoire)

Durée de l'étude

La femme sera suivie de l'inclusion à deux mois post-partum et l'enfant, de sa naissance à deux mois postnatal.

Etat d'avancement et état des lieux

✓ Un budget d'environ 100 000€ a été attribué au site du Cambodge pour l'essai TEmAA géré par l'Institut Pasteur du Cambodge dont la convention avec l'ANRS a été signée le 09/06/06.

✓ Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique le 24/02/06 après un premier refus le 05/01/06 sous réserve d'apporter des compléments d'information. Des amendements ont été apportés concernant le nombre de comprimés de Truvada® à donner pendant le travail au regard des données issues de la CROI 2006 et ont été soumis le 04/08/06.

✓ Les structures impliquées dans l'essai sont :

- l'Hôpital Calmette et particulièrement le service Grossesses à Risque et Maternité pour le suivi des femmes et des nouveau-nés et la prise en charge médicale et hospitalière, sous la supervision du Pr Sim Kruey Leang
- l'Institut Pasteur du Cambodge et particulièrement le département VIH/hépatites pour la gestion des prélèvements et la virologie sous la supervision du Dr Eric Nerrienet
- le Programme Esther pour la prise en charge antirétrovirale des femmes sous la supervision du Dr Vara Ouk

✓ Le Dr Elise Arrivé, chef de projet TEmAA, a réalisé une visite de site du 17 au 24 juillet et du 3 au 4 août 2006 afin de :

- Rencontrer les équipes et visiter les services
- Adapter et finaliser les procédures TEmAA
- Finaliser et installer la base de données TEmAA
- Revoir les cahiers d'observation et s'entraîner au remplissage

✓ Le Dr Viseth Horm Srey, assistante de recherche à l'IPC est responsable du monitoring de l'essai TEmAA mais sera co-encadrée avec Dr Nerrienet par le Dr Laurence Borand, chef de projet de l'essai CAMELIA, et bénéficiaire de son expérience. Une salle à la maternité de l'Hôpital Calmette devrait être aménagée comme salle de monitoring.

✓ Les cahiers d'observations ont été acheminés et stockés dans la salle d'archive de l'essai CAMELIA en attendant que la salle de monitoring soit équipée. Un atelier a été organisé avec l'ensemble des médecins pour revoir ensemble les cahiers. Des ateliers plus spécifiques à chaque partie devront être organisés en sous-groupe avant le début de l'essai pour s'entraîner à les remplir étant donné que l'équipe n'est pas familiarisée avec ce type de recueil de données.

✓ Les procédures ont été adaptées à la situation cambodgienne et revues par l'équipe et devront aussi être revues régulièrement avant le début de l'essai.

✓ La base de données a été installée et manipulée, mais nécessitera son transfert sur le nouvel ordinateur prévu pour le projet. Il est prévu un envoi régulier de la base de données vers Abidjan qui est le centre de gestion de la base de données et un envoi de formulaires scannés vers Bordeaux qui est le centre de coordination mais aussi qui effectuera une double saisie des données. Ces envois seront sécurisés grâce au cryptage des fichiers envoyés.

✓ Les procédures d'acheminement des produits de l'essai ont été entamées avec Gilead, mais la date exacte de livraison n'est pas encore connue.

✓ Des représentants d'ONG ont été rencontrés et leur collaboration pourrait s'avérer très intéressante pour :

- référer des femmes pour participer à l'essai (le rythme de recrutement à l'hôpital Calmette étant assez faible, environ une femme par mois), donc augmenter le rythme d'inclusion
- soutenir les femmes du point de vue social (logement, activités génératrices de revenus, soutien financier ou alimentaire)
- éviter les risques de désinformation

✓ A la sortie de l'essai, les femmes et leurs partenaires seront pris en charge par le programme ESTHER ou par une ONG selon leurs préférences (Dr Vara Ouk). Les enfants infectés seront référés vers l'hôpital pédiatrique national (Dr Vibol Ung).

Points d'action identifiés et perspectives

Durant le mois de septembre 2006 devront être réalisés :

- la réception du Truvada®
- la réception de la réponse du Comité d'Ethique concernant les amendements
- l'équipement de la salle de monitoring (ordinateur, bureau, réfrigérateur, armoire...)
- la réunion de tous les médicaments et matériels de prélèvements nécessaires
- l'organisation de réunions avec les ONGs de PVVIH et les structures PTME
- l'organisation d'ateliers de formation thématique (prélèvements, information essai, remplissage cahiers, CAT...)

L'ouverture officielle du site TEmAA est prévue lors des journées ANRS du 2 octobre 2006. Les inclusions devraient débuter en suivant pour une période de 3 mois et la première étape devrait durer au total 8 mois (3 mois d'inclusion plus 5 mois de suivi) soit jusqu'à Mai 2007 inclus.

**3 – Publications**

Pas de publication pour l'instant

**4 – Communications**

Pas de communication pour l'instant

**5 – Formations**

- Formation de prélèvement des nouveaux nés assurée par Sabrina LELIEVRE (Hôpital Bicêtre, Paris, France). Le 8-9 mars et 13-14 mars 2006 à l'hôpital Calmette, Phnom Penh. Au total 10 participants (2 pédiatres, 3 médecins et 5 sage femmes)

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 1295 : Camélia**

---

### **1- Summary**

The CAMELIA ("Early vs. late introduction of antiretroviral therapy in treatment naïve HIV-infected patients with TB in Cambodia") trial, jointly sponsored by the French Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS 1295) and the NIH (CIPRA KH 001), is a randomized, open-label, active control, parallel assignment, safety/efficacy study, designed to show that the "early arm" (antiretrovirals initiated 2 weeks after TB treatment onset) is superior to the reference "late arm" (antiretrovirals initiated 2 months after TB treatment onset). The trial will include 660 tuberculosis (TB) and highly active antiretroviral therapy (HAART) naïve patients aged 18 or older with CD4<sup>+</sup> < 200 cells/μl and culture proven TB in different sites of rural and urban Cambodia. The TB regimen being employed is 2 months of rifampin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide followed by 4 months of rifampin and isoniazid. The HAART regimen is a fixed dose combination of WHO-validated generic stavudine-lamivudine plus efavirenz, according to Cambodian national policy. The primary study endpoint is survival rate at the end of the trial (week 50). Secondary objectives include: evaluation of the safety of early initiation of HAART in terms of drug interactions or IRIS; the occurrence of opportunistic infections; patients' adherence to TB treatment and HAART; the rate of hospitalization for any cause during the trial; the measure of effectiveness of TB treatment and HAART; and the predictive factors for the survival and the response to TB-HIV therapy. Patients will be switched to another HAART regimen (zidovudine-lamivudine-nevirapine) at the end of the trial, as per Cambodian national protocol.

Version 5.0 of the CAMELIA protocol has been approved by the National Cambodian Ethics Committee on December, 30<sup>th</sup> 2005. The first 2 sites (Preah Bath Norodom Sihanouk Hospital in Phnom Penh and Takeo Hospital) have been officially approved on January, 27<sup>th</sup> 2006 and the first patient was included on January, 31<sup>st</sup> 2006. By now 4 sites are recruiting patients and a fifth site (Siem Reap Referral Hospital) will probably open in October 2006. By end August 2006, 102 patients were screened and 82 included in the study. At inclusion, 75% patients exhibit less than 50 CD4<sup>+</sup> cells/μl. The next DSMB meeting will be held in Washington DC on November, 7<sup>th</sup> 2006.

## **2- Etat d'avancement des travaux**

### Rappel

L'étude CAMELIA (*Early vs. late introduction of antiretroviral therapy in naive HIV-infected adult patients with tuberculosis in Cambodia*) est financée à la fois par l'ANRS (1295) et par le NIH aux Etats-Unis (NIH grant 1 U01 AI061736-01). Il s'agit d'un essai comparatif de supériorité, multicentrique, randomisé en ouvert sans placebo, mené au Cambodge, qui a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique d'une initiation précoce d'un traitement antirétroviral (ARV) (D4T-3TC-Efavirenz) chez des patients adultes infectés par le VIH avec des  $CD4^+ < 200/\mu l$ , naïfs de traitement ARV et ayant eu un diagnostic récent de tuberculose confirmée bactériologiquement. Deux bras sont comparés : initiation précoce des ARV 2 semaines après le début des antituberculeux vs. initiation retardée des ARV 8 semaines après le début des antituberculeux. Tous les patients reçoivent le même traitement antituberculeux et ARV : seule la date d'instauration des ARV diffère selon le bras dans lequel ils sont randomisés. 660 patients doivent être inclus et le critère principal de jugement est la survie à 1 an.

### Bilan d'activité

#### ➤ Ouverture des sites :

La version 5.0 du protocole CAMELIA datée du 22 décembre 2005 a été approuvée par le Comité National d'Ethique du Cambodge le 30 décembre 2005. L'ouverture des 2 premiers sites de l'étude (hôpital Preah Bath Norodom Sihanouk de Phnom Penh et hôpital de Takeo) a été officiellement accordée par les instances internationales le 27 janvier 2006. Le premier patient a été inclus dans l'essai le 31 janvier 2006 (Tableau I).

#### ➤ Activité :

Sept mois après l'inclusion du premier patient dans CAMELIA, 102 patients ont été recrutés et 82 randomisés (Figure 1). Les premières données montrent que 75 % des patients ont moins de 50  $CD4/\mu l$  à l'inclusion. Le prélèvement permettant l'inclusion dans l'essai (présence de bacille acido-alcoolrésistant à l'examen direct) est d'origine pulmonaire dans 74 % des cas.

➤ Difficultés de recrutement :

L'ouverture progressive des sites a permis d'identifier une difficulté de recrutement liée à plusieurs facteurs :

- diminution du nombre de patients co-infectés adressés à un hôpital de référence du fait du développement des structures de proximité (centres de soin)
- meilleure prise en charge de certains patients qui ne sont donc pas suffisamment immunodéprimés pour pouvoir entrer dans l'essai (pour mémoire, l'un des critères de non inclusion est  $CD4 > 200/\mu l$ )
- difficulté à mettre en évidence des bacilles acido-alcoolrésistants sur des prélèvements extra-respiratoires et respiratoires

➤ Collaboration entre les différentes structures :

**NCHADS** : le NCHADS soutient l'essai clinique CAMELIA et s'est engagé à fournir les ARV aux patients de l'essai après les 2 ans (1 an de médicaments de l'essai et 1 an de médicaments payés par l'ANRS). CAMELIA se déroule dans des sites NCHADS où les patients CAMELIA sont pris en charge par des médecins formés par (ou formateurs pour) le NCHADS (PBNS, Calmette, Svay Rieng) et reçoivent des médicaments fournis par le NCHADS (sauf les médicaments de l'essai).

**CENAT** : les patients VIH positifs ayant une suspicion de tuberculose et consultant au CENAT seront référés au service de Pneumologie de l'hôpital PBNS, site CAMELIA C1, afin de confirmer leur tuberculose puis de leur proposer de participer à CAMELIA.

**Responsable Tuberculose de la Municipalité de Phnom Penh** : travail en cours sur les possibilités des centres de santé de la province de Phnom Penh de référer des patients à PBNS en s'appuyant sur une ONG (KHANA : KHMER HIV AIDS NGO ALLIANCE).

**MSF-Belgique** : bonne collaboration avec MSF-B qui est implanté dans les *Chronic Disease Clinic* des hôpitaux de Takeo et de Siem Reap : travail commun pour la mise en place de l'auramine à Takeo, des contrôles qualités des labos de Siem Reap (laboratoire de l'Angkor Hospital for Children) et de Takeo. Volonté de MSF-B de réhabiliter le bâtiment tuberculose et le laboratoire de l'hôpital de Siem Reap. Par ailleurs, MSF-B aide CAMELIA pour la commande des médicaments dédiés aux patients de l'essai.

**MSF-France** : accord entre MSF-France et CAMELIA afin de définir les modalités de fonctionnement au sein du service de Maladies Infectieuses de l'hôpital PBNS.

**ESTHER** : un protocole d'accord entre ESTHER et l'ANRS a été rédigé afin de statuer sur la répartition des coûts des patients inclus dans CAMELIA et suivis au sein des services de Médecine B et de la consultation externe où est le programme ESTHER.

➤ Perspectives :

Les difficultés de recrutement ont conduit à examiner la possibilité d'ouvrir un 5<sup>e</sup> site. L'hôpital de Siem Reap remplit les critères. Une évaluation a déjà été réalisée par DAIDS et l'accord financier de l'ANRS a été obtenu. La formation des intervenants sur place a été réalisée en août 2006. Le site pourrait donc ouvrir en octobre 2006. Une prévision de 50 patients par an semble réaliste pour ce site.

Par ailleurs, le renforcement des 4 sites existants devrait permettre d'augmenter les inclusions. Des efforts sont notamment faits pour que les structures de soins réfèrent leurs patients co-infectés dans les sites de l'étude afin que ces patients puissent bénéficier de la prise en charge réalisée dans l'étude. Il est également prévu d'équiper les laboratoires de l'ensemble des sites participants à CAMELIA en microscopes à fluorescence ainsi que de centrifugeuses et agitateurs afin d'augmenter les taux de détection du BK à l'examen direct (condition *sine qua non* d'inclusion dans l'étude). Un achat de hottes aspirantes a également été prévu afin d'améliorer la sécurité du personnel de laboratoire.

Par ailleurs, la prochaine réunion du Data and Safety Monitoring Board (DSMB) se tiendra à Washington DC le 7 novembre 2006. Une réunion du Scientific Advisory Board (SAB) aura également lieu en novembre 2006 (date précise à finaliser).

### **3- Publications**

CAMELIA commence à être citée dans des publications internationales abordant les futures études s'intéressant à la tuberculose et au syndrome inflammatoire de restauration immunitaire chez les patients infectés par le VIH. Ainsi, elle est brièvement décrite dans les 2 articles suivants:

- Colebunders R., John L., Huyst V., Kambugu A., Scano F., Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *INT J TUBERC LUNG DIS* 2006; 10(9):946–953.

- Blanc F.X., Havlir D.V., Onyebujoh P.C., Thim S., Goldfeld A.E., Delfraissy J.F. Treatment strategies in HIV-infected tuberculosis patients: ongoing and planned clinical trials. *J INFECT DIS* (sous presse).

#### 4- Communications

Aucune faite à ce jour.

Des communications sont prochainement prévues :

##### **4.1 Cambodge Santé 24-26 Octobre 2006 : Abstract:**

#### **CAMELIA CLINICAL TRIAL**

Laurence Borand (Epidemiology Unit, IPC) and CAMELIA Team

*In Cambodia the prevalence of both tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is high. In 2000, there were approximately 75.000 newly diagnosed TB cases. In 2003, 1.9% of the population was infected with HIV. It is estimated that over 8% of the newly diagnosed TB cases are co-infected with HIV, of which approximately 85% are severely immunosuppressed (CD4+ cell count < 200 x 10<sup>6</sup> cells/l).*

*Mortality rates were found to be 2-4 folds higher in HIV/TB co-infected patients than in TB alone. Data suggest that aggressive management of HIV infection, which includes Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) during treatment of TB decreases both morbidity and mortality by suppressing viral replication and improving immune function.*

*On the other hand, the use of HAART for patients with TB may cause severe complications due to drug-drug interactions, and occasionally a temporary exacerbation of symptoms, signs or radiographic manifestations of TB. Such events or 'paradoxical reactions' that occur among 7 - 36% of HIV/TB co-infected patients treated with HAART may be secondary to immune restitution. These reactions may be particularly severe when HAART is started soon after the start of TB treatment.*

*The goal of the CAMELIA trial is to compare the patients' survival rate at 12 months after enrolment in an early HAART introduction arm (2 weeks of TB treatment onset) versus a late introduction arm (2 months of TB treatment onset) in drug naive HIV-infected adult patients with newly diagnosed TB.*

*We aim to gradually enrol 660 HIV/TB co-infected patients (HIV-infected patients with a cell CD4 count < 200/mm<sup>3</sup>, and pulmonary AFB positive or extra-pulmonary tuberculosis) during 2 years from multiple hospitals in Cambodia. The first CAMELIA patient was included on January 31st, 2006 and as of Aug 21st, 76 patients have already been included.*

##### **4.2 International Symposium on « Scalling up and Optimizing HIV Treatment and Care in Asia » October 24-26<sup>th</sup> Chiang Mai, Thailand**

##### **4.3 4<sup>ème</sup> Conférence Francophone VIH/SIDA (29-31 mars 2007)**

## **5- Formations**

Formation Prélèvement grâce à la technique vacutainer

Formation Transport de prélèvements

Formation Laboratoire : auramine, contrôle qualité...

Formation Bonnes Pratiques Cliniques

Formation Information Patient – Consentement éclairé

Formation Protocole et procédures CAMELIA

Formation Radios thoraciques

Formation Diagnostic TB (3 sputums + selles)

Formation Recueil de crachats de bonne qualité

Formation Intra Dermo Réaction

Formation Vision des couleurs

Formation Evènements Indésirables Graves : CAT & Déclaration aux promoteurs

Formation Réactions paradoxales

Formation Pharmacies hospitalières : dispensation et gestion des stocks de médicaments

Formation Langue française

Tableau I. Comparaison de l'activité des 4 sites de CAMELIA au 31/08/2006.

	<b>PBNS (Site 1)</b>	<b>Svay Rieng (Site 2)</b>	<b>Calmette (Site 3)</b>	<b>Takeo (Site 4)</b>	<b>Total</b>
<b>Date d'ouverture du site</b>	<b>27/01/06</b>	<b>13/07/06</b>	<b>31/03/06</b>	<b>27/01/06</b>	<b>-</b>
<b>Première inclusion</b>	<b>31/01/06</b>	<b>17/07/06</b>	<b>08/05/06</b>	<b>15/02/06</b>	<b>-</b>
<b>Nombre de patients inclus (% de tous les patients inclus dans l'essai)</b>	<b>47 (57,3)</b>	<b>4 (4,9)</b>	<b>11 (13,4)</b>	<b>20 (24,4)</b>	<b>82 (100)</b>
<b>Patients décédés</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
<b><i>M. tuberculosis</i></b>	<b>26</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>17</b>	<b>46</b>
<b><i>Mycobactérie atypique (patients exclus de l'étude)</i></b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Identification en attente</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>33</b>
<b>TB multi-sensible</b>	<b>20</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>34</b>
<b>Résistance à l'isoniazide</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>7</b>
<b>Résistance à la rifampicine</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>TB multi-résistante</b>	<b>0</b>	<b>-</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Charge virale et RT PCR en temps réel**

---

### **1- Summary**

The Asia region is characterized by highly diverse epidemiological patterns of HIV within and among countries. In Cambodia and Viet Nam (13 and 84 million inhabitants respectively), the prevalences of HIV infection in adult populations were estimated to 1.9 and 0.35% in 2003

The 3X5 WHO and the “Universal Access” WHO/UNAIDS initiatives contribute to increase the access of antiretroviral drugs in resource-constrained settings. In these countries, it is urgent to increase also the access to the virological markers, such as the HIV-RNA viral load. The commercial HIV-1 RNA viral load (VL) assays used for the early diagnosis of HIV-1 infection in children and for the monitoring of patients receiving HAART remain too expensive, largely exceeding the monthly cost of a standard HAART regimen. These assays are also heavy to use and time consuming and finally, have not yet been implemented in Cambodia and Viet Nam.

An alternative approach, based on the real time PCR technology, is developed by the ANRS working group coordinated by Pr C Rouzioux, for the quantification of HIV in the South. This assay targets a conserved region in the long terminal repeat (LTR) region of the HIV-1 major group, including circulating recombinant forms such as CRF02 A/G and CRF 01 A/E predominant in sub Saharan African countries and in south East Asia, respectively. Since 2003, this assay is routinely used in France for the analysis of all specimens from ANRS programs. Since 2005, this assay is also routinely used in Cote d'Ivoire where CRF02 viruses are prevalent. Such technology needed to be further evaluated, validated and applied in limited-resources countries where CRF 01 AE viruses are prevalent, such as in Cambodia and Viet Nam. Two Pasteur Institutes (IP Cambodia and IP Ho Chi Minh City) within the South East Asia ANRS site are participating to this program.

### **2- Etat d'avancement des travaux**

#### **2.a Situation du sujet**

La mesure de la charge virale plasmatique du VIH est un marqueur virologique essentiel qui permet d'apprécier l'efficacité d'un traitement antirétroviral, de surveiller l'émergence de virus résistants chez les patients sous traitements, et de réaliser le diagnostic précoce de l'infection à VIH chez les enfants de moins de 15 mois, nés de mères séropositives.

Les techniques commercialisées (Roche, Bayer Diagnostics, ...) sont de plus en plus sensibles et spécifiques pour les VIH-1 du groupe M et notamment pour les virus B majoritaires dans les pays du Nord. Cependant, le coût de ces mesures reste prohibitif pour les patients d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud Est, pays dans lesquels résident plus de 80% des personnes vivant avec le VIH/Sida, et où circulent majoritairement des virus non B.

Grâce à la réduction des coûts des ARV et à la circulation de traitements génériques, un nombre croissant de patients accède à présent aux traitements ARV. Il est urgent d'accompagner ces progrès avec la mise en place de techniques de quantification alternatives financièrement accessibles et spécifiques des virus non B, tel que le VIH-1 CRF 01 AE prédominant en Asie du Sud Est.

Les Instituts Pasteur de Phnom Penh et d'Ho Chi Minh collaborent avec le groupe de travail ANRS (AC11/AC12) coordonné par le Pr Rouzioux (Hôpital Necker, Enfants malades, Paris) pour la quantification du VIH dans les pays du sud. Grâce à ce réseau de laboratoire associant d'autres sites

ANRS (Cameroun, Sénégal, Burkina Faso, Côte d'Ivoire), et plus de 11 laboratoires français, un kit générique de 2<sup>ème</sup> génération s'appuyant sur une technologie récente, la PCR en temps réel, est disponible depuis août 2005.

## **2.c Objectifs**

Après transfert technologique, les objectifs visaient 1) à valider la technique « RT PCR en temps réel » grâce à des contrôles de qualité externes et 2) à appliquer cet outil au diagnostic précoce de l'infection à VIH chez les nouveaux nés et au suivi virologique de patients sous traitement ARV et au Cambodge et au Vietnam.

## **2.d Etat des lieux au 2/10/2006**

### **2.d.1 Validation :**

La mesure de la charge virale par RT PCR en temps réel a été validée à l'IP Cambodge grâce à des contrôles de qualité externe organisés par l'ANRS (2005 et 2006), et par le NIH en mai 2006 (Virology Quality Assessment, Chicago). L'IP HCM a déjà participé à un premier contrôle de qualité ANRS et participe depuis peu à un CQ américain (RUSH : Virology Quality Assurance Laboratory) dont les résultats sont en attente.

### **2.d.2 Applications**

#### **\* Application au diagnostic précoce de l'infection à VIH chez le nouveau né**

Nous avons tout d'abord appliqué cette technique au diagnostic précoce de l'infection à VIH chez l'enfant né de mère séropositive à l'Hôpital Calmette de Phnom Penh, Cambodge et au Vietnam dans le cadre d'échanges collaboratifs avec l'IP d'Ho Chi Minh Ville (équipe du Dr Truong Thi Xuan Lien).

Nous avons comparé les résultats de diagnostic précoce chez 339 enfants nés de mères séropositives dans ces 2 pays, obtenus selon la technique alors utilisée dans les 2 instituts (PCR ADN nichée Gag/Pol/Env avec isolement viral) et selon la technique RT PCR en temps réel (2ème génération) développée par l'ANRS.

Les résultats montraient une excellence concordance : 240 enfants négatifs en PCR ADN l'étaient également en RT PCR ARN en temps réel. 99 enfants positifs en PCR ADN l'étaient également en RT PCR ARN en temps réel.

L'analyse détaillée des résultats obtenus a fait l'objet d'une présentation affichée au congrès IAS à Toronto (Août 2006) et d'un manuscrit en préparation.

Au Cambodge, cet outil est à présent utilisé en routine au service de la Maternité de l'Hôpital Calmette (équipe du Pr Sim). En 2005, 75 femmes VIH positives ont accouché sous protocole préventif de la transmission mère enfant (NVP monodose). Sept enfants se sont avérés infectés. Depuis janvier 2006, parmi les 45 enfants nés de femmes VIH positives, bénéficiant des nouvelles recommandations nationales en terme de PTME (NVPmd + AZT 28<sup>ème</sup> semaine), seuls 3 ont été dépistés infectés par le VIH.

Nous avons progressivement ouvert ce diagnostic précoce à l'Hôpital National Pédiatrique et à l'Hôpital Preah Bath Norodom Sihanouk à Phnom Penh ainsi qu'à d'autres maternités provinciales (Siem Reap, Takeo, Kampong Cham, ..).

Au total, 522 diagnostics précoces ont été réalisés depuis la mise en place de cette technique et 76 enfants ont présenté une charge virale détectable durant leurs premiers mois de vie.

Au Viet Nam, le diagnostic précoce se fait encore selon la technique de la PCR ADN nichée, et les comparaisons avec les résultats obtenus en temps réel se poursuivent. Les difficultés d'approvisionnement en kit générique freinent l'implantation définitive de cette nouvelle technique.

**\* Application au suivi virologique de cohortes de patients sous ARV**

Après validation, la technique RT PCR en temps réel a également été appliquée à l'évaluation de l'efficacité virologique des traitements ARV de 1<sup>ère</sup> lignes (majoritairement AZT/D4T, 3TC, NVP/EFV) dispensées par différentes ONGs au Cambodge. Comme l'indique le tableau ci-dessous, les résultats virologiques obtenus 12 à 24 mois après l'initiation des traitements sont tout à fait honorables. Il est à noter que la plupart des échecs virologiques observés étaient associés à la non naïveté des patients aux ARV au moment du démarrage de ces études. Ces résultats ont fait l'objet de communications à des congrès (IAS Rio 2005, IAS Toronto 2006) et de manuscrits en cours de rédaction.

<b>Cohortes</b>	<b>N=</b>	<b>Evaluation virologique après</b>	<b>Succès virologique</b>
<b>MSF F</b>	<b>348</b>	<b>24 mois</b>	<b>88,8%</b>
<b>ESTHER Calmette</b>	<b>257</b>	<b>18 mois</b>	<b>77%</b>
<b>MSF B</b>	<b>232 (enfants)</b>	<b>12 mois</b>	<b>80,6%</b>

Au Cambodge, le protocole ANRS est à présent utilisé en routine, non seulement pour le suivi d'autres cohortes, telle celle de la Croix Rouge Française à Sihanoukville, mais également de plus en plus, à la demande de cliniciens hors ONGs. Actuellement, environ 400 mesures de charge virale sont effectuées par mois.

D'autre part, depuis le début de l'été 2006, nous utilisons cette même approche pour l'évaluation de l'efficacité virologique des patients sous 2<sup>ème</sup> lignes d'ARV dans le cadre d'une étude pilote en collaboration avec l'ANRS, Esther, MSF F, MSF B, CRF, CHC, MDM et en concertation avec le NCHADS. Ces résultats de charge virale et de génotypage de résistance, actuellement en cours d'analyse, devraient permettre de mieux décrire les réponses aux traitements en relation avec le polymorphisme génétique du VIH CRF 01 AE, notamment dans le gène de la protéase.

Enfin, cet outil virologique est actuellement exploité pour le suivi virologique de patients cambodgiens inclus dans l'essai CAMELIA, et prochainement, à ceux inclus dans l'essai TemAA.

Au Cambodge, le coût de cet examen est actuellement compris entre 20 et 25 USD, alors qu'il avoisinait 150 USD avant 2005 lorsque les prélèvements sanguins étaient envoyés en Thaïlande.

Au Viet Nam : Quelques cliniciens commencent à adresser des prélèvements pour la mesure de la CV en temps réel à l'IP HCM (environ 15 à 20 par mois). La charge virale n'est pas actuellement un examen requis dans les recommandations nationales pour le suivi des patients sous ARV au Viet Nam. L'activité reste donc pour l'instant très limitée. D'autre part, le démarrage effectif de cette activité est conditionné aux résultats des derniers Contrôles de qualité.

## **2.e Difficultés rencontrées**

Au Cambodge :

1° L'absence de contrat de maintenance préventive/curative de l'ABI Prism 7000, (Applied Biosystems) à l'IPC a impliqué des dépenses excessives ces deux dernières années. Le risque de pannes importantes croît avec l'âge de cet équipement.

2° La demande croissante de charges virales en activité de diagnostic occupe à présent un technicien à temps plein sur les 3 que compte le laboratoire VIH/Hépatites, au détriment des autres activités et projets dans lesquels nous nous sommes engagés.

Au Viet Nam :

- 1° Le même problème d'absence de maintenance est reporté par l'IP d'HCM.
- 2° le système d'approvisionnement en réactif et de commande des kits génériques ANRS nécessite d'être amélioré.
- 3° Il serait important, pour les autorités nationales et nos collaborateurs internationaux, que l'ANRS puisse délivrer une certification officielle lorsque les contrôles de qualité sont satisfaisants.
- 4° L'absence de recommandations nationales pour l'utilisation de la charge virale freine l'utilisation de ce marqueur virologique par les cliniciens vietnamiens.

## **2.f Perspectives**

Au Cambodge

\* Poursuivre la réduction du coût de l'analyse : La mise à disposition d'un kit générique ANRS limitant le nombre de fournisseurs, réduisant ainsi les frais d'expédition, ainsi que l'augmentation rapide du nombre d'exams réalisés permettent d'envisager de façon réaliste, une réduction de 5 USD du prix actuel.

\*Transférer cette technique dans d'autres laboratoires nationaux : En concertation avec le NCHADS (National Center for HIV/AIDS, Dermatology and STD), il pourrait être envisagé de transférer la technique ANRS au NIPH (National Institut for Public Health), soulageant par la même l'IPC d'une partie de cette activité de diagnostic.

\*Développer l'approche « Dried Blood Spot » pour le diagnostic précoce du nouveau né : La mise en place du diagnostic précoce de l'infection à VIH a pour objectif premier d'améliorer la prise en charge ARV des bébés infectés durant leur première année de vie. En effet, en l'absence de traitement, plus de 50% des enfants infectés par leurs mères décèdent au cours des 2 premières années de vie, 80% d'entre eux durant les premiers mois suivant la naissance lorsqu'ils sont infectés in utero. Une retombée majeure du diagnostic précoce doit être de renforcer les programmes de prévention de la transmission verticale du VIH. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons accroître l'accès à ce diagnostic au cours de 2006 en réduisant le coût de l'analyse et en permettant à un plus grand nombre de maternité d'en bénéficier. Pour ce faire, nous avons développé, à l'IPC, l'approche « Dried Blood Spot » et modifions la technique d'extraction des ADN pour la rendre moins onéreuse. Les premiers résultats encourageants indiquent qu'il est possible de réduire encore d'un facteur 2 le prix du diagnostic en temps réel tout en gardant une excellente sensibilité/spécificité et reproductibilité de l'approche DBS ADN PCR en temps réel sur sang prélevé au talon comparée à la RT PCR en temps réel sur sang EDTA

\*Proposer aux autorités de santé un algorithme pour le dépistage précoce de l'infection suivi d'une prise en charge ARV précoce et effective des enfants infectés. En collaboration avec la maternité de l'Hôpital Calmette, l'Hôpital Pédiatrique National et la croix rouge française, nous mettons actuellement en place un algorithme de dépistage inspiré des recommandations OMS et une prise en charge effective des enfants dépistés précocément.

Au Viet Nam :

- \* Application de la CV en temps réel en routine pour le suivi des patients sous ARV et le diagnostic précoce dès obtention des résultats des prochains contrôles de qualité, notamment américain.
- \* Application de la CV en temps réel pour le suivi de cohortes de patients

### **3- Publications en préparation**

**Positive Outcomes at 24 Months of HAART in a Resource-poor Settings: Observational Cohort of 416 HIV-treated patients in Phnom Penh, Cambodia.** Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Loretxu Pinoges<sup>1</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup>. *En preparation pour*

**Effectiveness of HAART in children: evaluation at 12 months in a routine programme in Cambodia.** Bart Janssens, Brian Raleigh, Kazumi Ako, Seithabot, Vantha Te, Jitendra Gupta, (NCHADS), Nathan Ford, Eric Nerrienet. *En preparation pour AIDS*

**THE HIV-1 REAL TIME PCR: A RELIABLE LOW COST ASSAY TO DETECT EARLY RNA AND DNA OF HIV-1 IN INFANTS BORN IN CAMBODIA AND VIET NAM** Nerrienet E.<sup>1</sup>, Ngien S.<sup>1</sup>, Truong thi Xuan L.<sup>2</sup>, Do Lien A.H.<sup>2</sup>, Tran Chi T.<sup>2</sup>, Ung V.<sup>4</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Tun S.<sup>1</sup>, Ngo N, Horm Srey Viseth, Barre-Sinoussi F.<sup>5</sup>, Burgard M.<sup>6</sup>, Kruiy L.S.<sup>3</sup>, and Rouzioux C.<sup>6</sup>, for the HIV viral quantification working group supported by the ANRS (coordinated action AC11/AC12) *En preparation pour J Microbiol Methods.*

### **4- Liste des communications**

**Positive Outcomes at 24 months of HAART in a resource-poor Setting: Observational Cohort of 416 HIV treated patients, Phnom Penh, Cambodia.** Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Jean Marc Reynes<sup>7</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Denis Lemasson<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup>. **3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Rio de Janeiro, Brazil 24-27 July 2005**

**The HIV-1 RNA real time PCR: a low cost strategy to diagnose HIV infection in infants born from HIV infected mothers in Cambodia and Vietnam** Ngien S.<sup>1</sup>, Truong thi Xuan L.<sup>2</sup>, Kruiy L.S.<sup>3</sup>, Do Lien A.H.<sup>2</sup>, Tran Chi T.<sup>2</sup>, Ung V.<sup>4</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Tun S.<sup>1</sup>, Barre-Sinoussi F.<sup>5</sup>, Burgard M.<sup>6</sup>, Rouzioux C.<sup>6</sup>, Nerrienet E.<sup>1</sup>. **XVI International AIDS Conference, to be held in Toronto 13-18 August 2006: MOPE0098**

**Low incidence of ARV resistance associated mutations development after 18 months of HAART in an HIV patients cohort in Cambodia** Nerrienet E.<sup>1</sup>, Hak C.<sup>2</sup>, Ouk V.<sup>2</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Ngien S.<sup>1</sup>, Segéral O.<sup>3</sup>, De Lavaissiere M.<sup>3</sup>, Delfraissy J.F.<sup>3</sup> **XVI International AIDS Conference, to be held in Toronto 13-18 August 2006: CDB0180.**

**Adherence to HAART and immunovirological response in ESTHER/MOH cohort of adult patients in Phnom Penh, Cambodia.** De Lavaissière M.<sup>1</sup>, Boroath B.<sup>2</sup>, Vara O.<sup>2</sup>, Le Tiec C.<sup>3</sup>, Roern H.C.<sup>2</sup>, Nerrienet É.<sup>2</sup>, Quertainmont Y.<sup>1</sup>, Dulioust A.<sup>1</sup>, Taburet A.M.<sup>3</sup>, Ségeral O.<sup>1</sup>, Delfraissy J.F.<sup>1</sup> Abstract: CDB0769 **AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006**

### **5- Liste des formations de personnel local réalisées ou en cours**

**IPC** : 4 personnes (3 techniciens et une étudiante) du laboratoire VIH/Hépatites ont été formées depuis 2005 aux mesures de charges virales en PCR en temps réel : Ngien Sopheak, Nouhin Janin, Ntun Sophy et Horm Srey Viseth.

Une formation complémentaire dans le domaine du diagnostic précoce est envisagée en 2007 à l'Hôpital Necker pour Me Ngien Sopheak.

## **IP HCM**

Un stage d'une semaine de deux personnes (Do Lien Anh Ha, Tran chi Thanh) a l'IPC fin 2005

### **Annexe : Abstracts**

Abstract number: MoPeLB11.7C01. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Rio de Janeiro, Brazil 24-27 July 2005

#### **Positive Outcomes at 24 months of HAART in a resource-poor Setting: Observational Cohort of 416 HIV treated patients, Phnom Penh, Cambodia**

Authors : Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Jean-Marc Reynes<sup>7</sup>, Srey Chanthan<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Denis Lemasson<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup> <sup>1</sup> Epicentre, Paris, France. <sup>2</sup> Médecins Sans Frontières <sup>3</sup> Infectious disease department, P.B.N. SIHANOUK Hospital, Phnom Penh, Cambodia <sup>4</sup> Inserm U379, Marseille, France <sup>5</sup> Clinical pharmacology department, ANRS AC 5, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France <sup>6</sup> HIV/Hepatitis laboratory, ANRS AC 11, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France <sup>7</sup> Pasteur Institute of Cambodia, Phnom Penh, Cambodia <sup>8</sup> Clinical Immunology Department, Bicêtre Hospital, Kremlin Bicêtre, France

**Objectives:** African and Asian cohort studies have demonstrated the feasibility and efficacy of highly active antiretroviral therapy (HAART) in resource-poor settings. However, virological outcome and clinico-immunological criteria of success remain important questions for the long term. We report here the analysis at 24 months of patients treated in a Médecins Sans Frontières/MOH observational cohort in Phnom Penh.

**Methods:** Adults who started HAART 24  $\pm$  2 months ago were included in the analysis. Data were collected using FUCHIA<sup>®</sup> monitoring software (Epicentre, Paris, France) and appropriate questionnaires. HIV-1 RNA plasmatic viral load was assessed by real time PCR (ANRS protocol, AC11/AC12). Factors associated with virological failure were analysed using logistic regression. **Results:** Among 416 patients eligible, 59.2% were male, median age 33.6 years. At baseline, 95.2% were ARV naïve, 46.0% were at WHO stage III, 48.9% at WHO stage IV and 41.6% had a BMI <18 kg/m<sup>2</sup>. Median CD4 count was 13 cells/ml (IQR:3-62), 70.5% of the patients had a CD4 count <50 cells/ml. d4T/3TC/EFA regimen was given predominantly (80.8%). At follow-up (median=23.8 months), 350 (84.1%) were still on HAART, 53 (12.7%) had died, 6 (1.4%) were transferred, and 7 (1.7%) were lost to follow-up. Estimates of survival were 87.2% at 12 months (95%CI:83.6-90.1) and 85.5% at 24 months (95%CI:81.7-88.6). Of 346 tested patients, 306 (88.4%) were virological successes with viral load <400 copies/ml. Factors associated with virological failure were non ARV-naïve (OR:10.0, 95%CI:2.6-38.3), or a CD4 gain at 24 months <+180 cell/ml (OR:6.7, 95%CI:2.4-18.8). In an intention-to-treat analysis, 75% of the patients were successfully treated. **Conclusion:** Positive results for HAART after 2 years in an observational cohort of severely ill HIV patients are comparable to those obtained in recent clinical trials and strongly support the urgent need of implementing such programmes in resource-poor settings.

**Abstract no. MOPE0098 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, Toronto 2006**

**The HIV-1 RNA real time PCR: a low cost strategy to diagnose HIV infection in infants born from HIV-infected mothers in Cambodia and Viet Nam.**

Ngin S.<sup>1</sup>, Truong thi Xuan L.<sup>2</sup>, Kruey L.S.<sup>3</sup>, Do Lien A.H.<sup>2</sup>, Tran Chi T.<sup>2</sup>, Ung V.<sup>4</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Tun S.<sup>1</sup>, Barre-Sinoussi F.<sup>5</sup>, Burgard M.<sup>6</sup>, Rouzioux C.<sup>6</sup>, Nerrienet E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, <sup>2</sup>Institut Pasteur d'Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh, Viet Nam, <sup>3</sup>Hopital Calmette, Phnom Penh, Cambodia, <sup>4</sup>National Pediatric Hospital, Phnom Penh, Cambodia, <sup>5</sup>Institut Pasteur, Unité de Régulation des Infections Rétrovirales, Paris, France, <sup>6</sup>CHU Necker- Univ Paris 5, Paris, France

**Background:** Programs for the prevention of mother to child (PMTCT) transmission of HIV have been implemented in Cambodia and Viet Nam. However, the early diagnosis of HIV infection in infants born from HIV-infected mothers remains one of major concern. The conventional approaches are not adapted in routine mainly because they remain too expensive. There is an urgent need for low-cost HIV-1 early diagnosis and viral load (VL) monitoring technologies to improve the biological and medical follow up of the HIV-infected children. **Methods:** To implement and evaluate a low-cost alternative strategy, the HIV-1 LTR RNA real time RT PCR, to early diagnose HIV infection in infants in Cambodia and Viet Nam. 339 blood samples collected from 99 HIV-1 DNA positive and 240 HIV-1 DNA negative children were tested by the HIV-1 RNA LTR real-time RT-PCR assay, as standardized by the ANRS, against the detection of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells by nested PCR **Results:** All the 240 HIV-1 DNA negative samples had undetectable HIV-1 RNA by real time. The specificity of the real time was 100% (95% CI, 90 to 100%). All the 99 HIV-1 DNA positive samples presented a detectable viral load by real time, yielding a sensitivity of 100% (IC 95%: 97.3 to 100%). **Conclusions:** The HIV-1 RNA real time PCR test provided a significant virologic contribution to the early diagnosis of HIV infection. This technique (actually 25 USD per test) is now routinely used to diagnose HIV infection among babies, and for the virological follow up in adults, in our laboratories.

**Abstract: CDB0769 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006**

**Adherence to HAART and immunovirological response in ESTHER/MOH cohort of adult patients in Phnom Penh, Cambodia**

De Lavaissière M.<sup>1</sup>, Boroath B.<sup>2</sup>, Vara O.<sup>2</sup>, Le Tiec C.<sup>3</sup>, Roern H.C.<sup>2</sup>, Nerrienet É.<sup>2</sup>, Quertainmont Y.<sup>1</sup>, Dulioust A.<sup>1</sup>, Taburet A.M.<sup>3</sup>, Ségeral O.<sup>1</sup>, Delfraissy J.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Bicêtre, service de Médecine Interne, Le Kremlin Bicetre, France, <sup>2</sup>Centre Hospitalier Calmette, Phnom Penh, Cambodia, <sup>3</sup>Centre Hospitalier Bicêtre, service de Pharmacie Clinique, Le Kremlin Bicetre, France

**Background:** Monitoring HIV therapy depends on laboratory access and suitable strategies including adherence assessment. We report a prospective cross sectional survey which evaluated adherence to HAART and HAART efficacy in an observational cohort in Phnom Penh, Cambodia. **Methods:** 285 patients (pts) who started HAART 6 to 18 months ago were included. HIV RNA (VL) was assessed by real time PCR and NNRTI plasma concentrations (PC) were measured. Adherence to HAART was assessed by a self-questionnaire and a visual scale. Chi<sup>2</sup>, Mann-Whitney and logistic regression tests were used to assess factors associated with adherence. **Results:** Median CD4 cell count was 114/mm<sup>3</sup> at inclusion. Regimens containing (ZDV or d4T) +3TC + (EFV or NVP) were given in 94% of pts for a median duration of 16 months. 59% of pts were considered as naive for ARV at inclusion. Median CD4 cell count was 201/mm<sup>3</sup> at M12 and 196/285 pts had a VL < 400cp/ml. 72/285 pts were found to be non adherent to HAART and PC were suboptimal for 22 pts. 19% of ARV naive pts experienced virological failure versus 47% of non naive ones (p=0,001). In multivariate analysis, factors associated with poor adherence (p< 0,05) were alcohol consumption (OR: 2,94; 1,26-6,9 [CI 95%]), <sup>3</sup> children family (OR: 8; 2-32 [CI 95%]), <sup>3</sup> 50 USD

monthly income (OR: 3,54; 1,17-10,71 [CI 95%]) and previous ARV therapy (OR: 3,1; 1,08-8,89 [CI 95%]). **Conclusions:** 69% of these Cambodian pts were found to be virological responders to HAART and 75% were fully adherent in accordance to therapeutic monitoring. Patients follow up in low income countries should include adherence interventions; therapeutic monitoring and drug resistance assays are needed for virological non responders pts

**Abstract no. CDB0180 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006 (Low incidence of ARV resistance associated mutations development after 18 months of HAART in an HIV patients cohort in Cambodia** Nerrienet E.<sup>1</sup>, Hak C.<sup>2</sup>, Ouk V.<sup>2</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Ngin S.<sup>1</sup>, Segeral O.<sup>3</sup>, De Lavaissiere M.<sup>3</sup>, Delfraissy J.F.<sup>3</sup> Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, <sup>2</sup>Hopital Calmette, Phnom Penh, Cambodia, <sup>3</sup>CHU de Bicetre, Service de Medecine interne, Kremlin Bicetre, France

**Background:** Virological success of antiretroviral treatment (ARV) in resource-poor settings remain of major concerns in regard to the Universal Access (UA), as targeted for 2010 by WHO/UNAIDS. We report here a cross sectional virological analysis before (M0) and after 18 months (M18) of patients (pts) treated in an Esther/MOH observational cohort at Calmette Hospital in Phnom Penh, Cambodia. **Methods:** 257 adults who started ARV 18 months ago (M18), and for whom plasma samples were available before ARV initiation (M0) were included. HIV viral loads (VL) done by real time PCR and Drug Resistance Mutation analysis were assessed according to the standardized French ANRS protocols. **Results:** ZDV/D4T + 3TC + NVP/EFV were given in 92% of pts. At M18, 198 pts (77%) were virological responders (VL < 400cp/ml) whereas 59 pts (23%) had a viral detectable (4.5 Log<sub>10</sub>, [range [2.7 to 7.1]]). Among those, 41/59 were found to be already resistant to ARV at M0 and then considered as non naïve. In this subgroup, the VL did not change with time (-0.1 log<sub>10</sub>, [range: -4 to +2.3]). 26/41 pts presented additional ARV mutations at M18 compared to M0. 18/59 did not present any drug resistance at M0 and were considered as naïve. In this subgroup, the VL decreased (-1.8 log<sub>10</sub> [range: -4.5 to +2.4]) with time. Only six of them developed resistances associated with virological escape at M18. **Conclusions:** These results confirm the feasibility and efficacy of ARV in resource-poor settings. They clearly indicate that most of the patients (41/59) in virological failure at M18 were already resistant prior to ARV initiation. Only a very few number of naïve patient developed ARV resistance associated with virological escape. These results address the urgent need for access to drug resistance assays before HAART initiation or change in non naïve pts in resource-poor settings.

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Résistance aux ARV au Cambodge et au Vietnam**

---

### **1- Summary**

The implementation of highly active antiretroviral therapy (HAART) has led to a dramatic drop in the mortality rate of AIDS patients. Until recently, only few people from countries with limited resources had access to antiretroviral (ARV) drugs. The introduction of innovative and affordable ARV combinations together with many international efforts has led recently to a significant increase in access to ARV drugs. However, the suboptimal monitoring of patients due to lack of adequate infrastructure and high prices of CD4 and viral load tests in developing countries, raises fears that drug resistance could develop and spread quickly in countries with limited resources, rendering first line anti-HIV drugs inefficient. Therefore, surveillance of transmission of HIV-1 drug-resistant strains over time and emergence of ARV resistances in treated patients are necessary.

HIV drug resistance tools have been implemented at the Pasteur Institutes in Phnom Penh and Ho Chi Minh City, few years ago, through a project supported by the French Ministry of Foreign Affairs, the International Network of Pasteur Institutes and the ANRS (standardized protocol, algorithm). Validation is done annually through external quality controls as organised by the ANRS.

The first step was to apply these tools to the survey of primary resistance among ARV naïve patients (pregnant women in Cambodia and Vietnam and also in Cameroon and Central African Republic). The prevalence of drug resistance among ARV naïve populations was very low, certainly related to the recent introduction of ARVs, in these countries, at the time of this study. In Viet Nam, a new study on 136 pregnant women enrolled in PMTC program before and after preventive treatment is on going. Our perspective is to further evaluate, after at least 3 years of introduction of ARV, the extent of transmitted HIV drug resistance (HIVDR) in south-east Asian (Cambodia, Thailand and Vietnam) and African (Burkina Faso, Cameroon, Cote d'Ivoire and Senegal) countries through an ANRS project (#12 134). The proposed study will apply the WHO protocol (HIVDR-TS) and adapt it to the different participating countries, based on HIV prevalences in different population groups

The second step was to apply these tools to the virological follow up of ARV non naïve patient patients. In Cambodia, these studies have been done in 3 cohorts (MSF F, Esther/Calmette and MSF Belgium) after 24, 18 or 12 months of treatment. In Viet Nam, a drug resistance study, supported by the Ministry of Health, will be conducted in patients with treatment failure.

In collaboration with the NCHADS and most of the NGOs present in Cambodia, our main perspective is to estimate the virological efficiency (viral load and drug resistance) among HIV patients after 6 months under second lines of ARV treatment. These data will allow us to further study the impact of the genetic polymorphism in the Prot gene of HIV-1 CRF 01 AE, which is predominant in South East Asia, in response to antiprotease drug.

### **2- Etat d'avancement des travaux**

#### **2.a Situation du sujet**

En Asie du Sud Est, un nombre croissant de patients accèdent à présent aux traitements antirétroviraux. La nouvelle initiative de l'OMS/Onusida vise à permettre l'accès aux ARV d'ici 2010 à tous personnes séropositives nécessitant un traitement. Au Cambodge, par exemple, cela

signifie que près de 25 000 patients seront sous ARV à la fin de cette décennie. Il est urgent d'accompagner ces progrès par la mise en place, standardisée et validée, d'outils biologiques permettant un suivi virologique rigoureux. En effet, le risque pour les patients de développer des résistances aux ARV, et le risque de voir diffuser des virus résistants dans les populations sont bien réels, et le nombre de molécules antirétrovirales disponibles dans les pays du Sud encore très limité. Les outils d'étude des résistances génotypiques aux ARV ont été mis en place entre 2003 et 2004 au Cambodge et au Viet Nam grâce à un projet multicentrique soutenu par le Ministère Français des Affaires Etrangères (Projet FSP RAI résistance aux ARVs). Une première composante de ce projet visait à mettre en place de façon standardisée cette technique dans différents Instituts Pasteur du Réseau. Cette technique, validée annuellement grâce à des contrôles de qualité externes, a été appliquée dans ces 2 pays, à l'étude de la prévalence des résistances chez des sujets naïfs ou non de traitement ARV.

## **2.c Objectifs**

1° Appliquer les techniques de résistances génotypiques à l'étude de la prévalence des résistances chez des patients naïfs d'ARV au Cambodge, au Viet Nam mais aussi au Cameroun et République Centrafricaine (Projet FSP ARV composante N°3).

2) Appliquer ces outils aux suivis de cohortes de patients sous traitements de 1<sup>ère</sup> lignes au Cambodge et au Viet Nam.

## **2.d Etat des lieux au 2/10/2006**

### **2.d.1 Application à l'étude des résistances chez des sujets VIH-1 positifs « naïfs d'ARV »**

La deuxième composante du projet FSP ARV RAI visait à appliquer ces outils à l'étude de la prévalence des mutations de résistance chez 350 femmes enceintes originaires du Cameroun, de République Centrafricaine, du Cambodge et du Vietnam.

Ces projets, qui se sont achevés en 2005, avaient pour objectif de 1) décrire le profil de résistance génotypique aux ARVs et 2) et le polymorphisme génétique (gènes RT, PROT et ENV) des souches de VIH-1 chez des personnes récemment infectées et naïves pour les traitement antirétroviraux.

#### **Résultats :**

Au Cambodge, 146 personnes ont été incluses pour cette étude : 124 femmes enceintes découvrant leur séropositivité en cours de grossesse et 22 personnes découvrant leur séropositivité au Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG) mis en place à l'IP du Cambodge. Les gènes RT, Prot et Env du VIH-1 ont pu être amplifiés par PCR pour 136 virus. L'analyse phylogénétique réalisée à partir des séquences nucléotidiques dérivées du gène Env révèlent que 130/136 (95%) virus appartiennent au sous type CRF 01 AE, confirmant la prédominance de ce virus dans cette région d'Asie.

L'interprétation des profils de résistance, selon l'algorithme de l'ANRS, indique la présence des mutations I13V (81%), E35D (87%), M36I (100%), R41K (96%) et H69K (100%) dans le gène codant pour la protéase, mutations pouvant être associées au polymorphisme du CRF 01 AE comparativement au virus de référence qui lui, appartient au sous type B, majoritaire en Europe et aux Etats-Unis. Cependant, 2 virus présentaient deux mutations majeures de résistance aux anti protéases (M46I et N88D).

L'analyse dans le gène RT indique la présence des mutations K70R (1 souche), V75M (3 souches) et K101E (1 souche). Trois virus présentent donc une résistance au Zerit (D4T) et 1 virus une résistance à la Névirapine (NVP) et l'efavirenz (EFV).

L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une séquence note dans *AIDS Research and Human Retroviruses* (LY N et al. 2005).

Au Viet Nam, l'analyse génétique dans les gènes RT, Prot et Env pour 70 personnes naïves d'ARV (50 femmes enceintes et 20 patients) confirme la circulation majoritaire du VIH1 CRF 01 AE (98,6%).

L'interprétation des profils de résistance, selon l'algorithme de l'ANRS, indique la présence des mutations I13V (55.07%), E35D (91.3%), M36I (100%), R41K (95.7%) et H69K (97.1%) dans le gène codant pour la protéase. Ces mutations, associées au polymorphisme génétique dans le gène Prot des virus CRF 01 AE (comparativement au virus B de référence) n'induisent pas de résistance aux antiprotéases.

L'analyse dans le gène RT indique la présence des mutations M41L (1 souche), T69TN (1 souche) et V75M (1 souche) qui induit une résistance au D4T. En conclusion, seul 1/70 (1,4%) sujets naïfs d'ARV présente une résistance à un INRT.

### **Perspectives**

Les perspectives à court terme sont de rapprocher les résultats obtenus chez les femmes enceintes au Cambodge (Ly N, *AIDS* 2005) et au Viet Nam à ceux obtenus au Cameroun (Vessiere et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Jun;42(2):256-8), mais aussi en République Centrafricaine (Marechal V et al. Sous presse dans *ARHR*).

D'autre part, la cinétique d'apparition/disparition des résistances à la NVP chez les femmes enceintes au Cambodge (celles recrutées dans le projet ANRS « ResarvKam ») est actuellement en cours et fera l'objet d'une publication prochaine (thèse de Me Nary Ly).

Nos résultats indiquent déjà que, globalement, la prévalence des mutations de résistance est faible chez les femmes enceintes naïves d'ARV dans ces 4 pays. Cela est peu surprenant dans la mesure où cette première analyse a été réalisée à une époque où les traitements n'avaient pas encore diffusés de façon très massive dans ces pays. Alors que le nombre de patients sous ARV ne cesse à présent de croître dans les pays du Sud, il est essentiel de poursuivre et d'élargir ces études sur des populations plus larges et mieux ciblées.

Au Cambodge et au Viet Nam, nous travaillons actuellement, avec le groupe de travail ANRS « résistances aux non B », à la mise en place d'un réseau de surveillance de résistance chez les personnes naïves aux ARV vivant dans les pays du Sud. Ce réseau, coordonné par Marie Laure Chaix et Martine Peeters, associe le Cambodge, le Vietnam, la Thaïlande en l'Asie du Sud Est, et le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Burkina Faso et le Sénégal en l'Afrique sub-saharienne. Ce réseau s'intégrera dans des réseaux de surveillance déjà existant ou en cours de création (HIV ResNet/WHO). Ce projet multicentrique de surveillance sentinelle au sein de populations VIH positives et naïves d'ARV, débutera à l'automne 2006. A plus long terme, les données cumulées au niveau des différents sites au Nord et au Sud (Afrique/Asie) permettront de mieux adapter l'algorithme ANRS aux souches non B majoritaires dans les pays du Sud. Au Viet Nam, ces résultats seront complétés par ceux d'une étude, supportée par le Ministère de la Santé, sur une cohorte de patients identifiés comme récemment infectés par le VIH.

### **2.d.2 Application à l'étude des résistances chez des sujets VIH-1 positifs « non naïfs d'ARV »**

#### **Résultats :**

Au Cambodge : Les traitements ARV circulent au Cambodge depuis 2001, et l'accès à ces traitements est encadré par des recommandations nationales depuis 2003. La première ligne de traitement est constituée de AZT ou D4T + 3TC + NVP ou EFV.

Médecins du Monde (MDM), Médecin Sans Frontières (MSF) et ESTHER ont été parmi les premiers à mettre en place des cohortes de patients sous ARV au Cambodge. La mise à disposition des outils

de quantification du VIH et de résistance aux ARVs nous a permis de faire l'évaluation virologique de l'efficacité des traitements mis en œuvre depuis 24 mois pour MSF et 18 mois pour Esther.

*\*Cohorte MSF F M24* : A 24 mois, 307/347 (88,8%) patients de la cohorte MSF F étaient en succès virologique avec une charge virale inférieure à 400 cp/ml. 40 patients (11,5%) présentaient une charge virale détectable (> 400 cp/ml) avec une moyenne à 4,1 Log<sub>10</sub>. Pour 36 d'entre, qui avaient une charge virale suffisamment élevée, le gène codant pour la RT a été amplifié et les séquences analysées. 9/36 ne présentaient aucune mutation de résistance. Les 27 autres patients en échec virologique présentaient des mutations de résistances. Les mutations majeures de résistance prédominantes étaient M184, K103 et G190 conférant des résistances aux molécules utilisées dans le traitement de première ligne, à savoir NVP/EFV, 3TC/FTC et AZT/D4T. Ces données, couplées aux données cliniques, immunologiques et pharmacologiques soulignent le succès à 24 mois, de la prise en charge ARV d'une cohorte de patient, initialement très immunodéprimée, au Cambodge. Ces résultats, présentés à RIO au CROI en 2005, font l'objet d'un manuscrit en préparation.

*\*Cohorte Esther/Calmette M18* : Nous avons également mesuré, de façon rétrospective, les charges virales de 257 patients de la cohorte Esther/Calmette avant et après 18 mois de traitement antirétroviral. L'analyse des résistances aux ARV a été effectuée pour tout patient en échec virologique à M18 et pour ces mêmes patients à M0 (avant traitement).

A M18, 160/257 (62,2%) ont augmenté leur CD4 d'au moins 50 par mm<sup>3</sup> (+148 CD4+, [50-454]). A M18, 197/257 (77%) étaient en succès virologique avec une CV < 400 cp/ml. Sur les 59 patients en échec virologique à M18, 18 ne présentaient aucune mutation de résistance à M0 et étaient considérés comme naïfs pour les ARV, contrairement aux 41 patients restant qui présentaient déjà des résistances à M0. La sous population naïve à M0 (n=19) a globalement diminué sa charge virale (-1,8 Log<sub>10</sub>, [-4,5, +2,4]) et augmenté son taux de CD4 (+114 T CD4+, [-116, + 338]) durant les 18 mois de traitement. Au sein de la sous-population de patients non naïfs (n=41), aucune augmentation/diminution globale de la CV ou des CD4 n'a été observé, confirmant l'échec thérapeutique. Les principales mutations de résistance détectées étaient, là encore, reliée aux traitements reçus par ces patients. Parmi les 19 patients naïfs à M0, seuls 6 ont développé des résistances à M18. Ainsi, en excluant les patients naïfs, le taux de succès virologique dans cette cohorte s'élève à 95%.

Ces données confirment là encore, la faisabilité et le succès de la prise en charge ARV des patients au Cambodge. L'ensemble des données viro-immunologiques, cliniques et pharmacologiques fait l'objet de deux abstracts soumis au prochain CROI à Toronto et d'un article en préparation.

*\*Cohorte MSF Belgium M12* : Entre juin 2003 et mars 2005, 212 enfants de moins de 13 ans ont débuté leur 1ère ligne de traitement ARV (3TC/D4T/Névirapine).

Après 12 mois de traitement, 81% d'entre eux présentaient une charge virale indétectable (< 400 cp/ml). Chez les enfants en échec virologique, la plupart des mutations de résistance concernait le 3TC et la Névirapine. 5 enfants ont développé des résistances massives. Le fait d'être orphelin apparaît comme un facteur de risque de développer des résistance (p=0,001). Ces données, présentées à Toronto, font l'objet d'un article en soumission à AIDS.

Au Viet Nam, une étude soutenue par le Ministère de la Santé visera prochainement à analyser les profils de résistance aux ARV chez des sujets en échec de traitement.

## **2.e Difficultés rencontrées**

Au Cambodge : Pas de difficultés majeures, si ce n'est l'augmentation rapide du nombre d'examen à réaliser et la nécessaire adaptation du laboratoire (locaux/personnel) pour répondre à la demande

Au Viet Nam : Pas de difficultés majeures reportées.

## **2.f Perspectives**

### Au Cambodge :

En collaboration avec Esther/Calmette, nous évaluons à présent l'efficacité virologique des patients sous premières lignes d'ARV (AZT/D4T, 3TC, NVP/EFV) après 36 mois de traitement.

En partenariat avec de nombreuses ONGs présentes au Cambodge (MDM, MSF F, MSF B, Esther, CRF, CHC, ..), nous nous intéressons également au suivi virologique des patients sous secondes lignes de traitement. En effet, la question des secondes lignes, et notamment l'utilisation du 3TC a été évoquée lors de réunions au NCHADS, puisque nous avons observé que la quasi-totalité des patients en échec de 1<sup>ère</sup> ligne était résistants au 3TC.

Nous avons donc initié une étude pilote visant à évaluer l'efficacité virologique après au moins 6 mois de traitements de 2<sup>ème</sup> lignes chez environ 150 patients suivis par plusieurs cohortes. Au sein de la cohorte Esther/Calmette, les premiers résultats indiquent que parmi tous les 42 patients sous 3TC/DDI/Kaletra sont en succès virologiques (charge virale indétectable au moins 6 mois après le changement de ligne d'ARV. A court terme, nous allons poursuivre l'analyse détaillée de ces patients et ceux des autres cohortes.

Enfin, il serait souhaitable de contribuer aux réflexions visant à élaborer des recommandations pour l'utilisation rationnelle des outils virologiques (CV et résistances) au Cambodge.

Au Viet Nam : En dehors des projets engagés, nous envisageons prochainement la réalisation en routine des analyses de résistance aux ARV suivant la demande de cliniciens.

## **3- Publications**

### Au Cambodge

Ly N, Recordon-Pinson P, Phoung V, Srey C, Kruiy LS, Koum K, Chhum V, Glaziou P, Fleury HJ, Reynes JM **Characterization of mutations in HIV type 1 isolates from 144 Cambodian recently infected patients and pregnant women naive to antiretroviral drugs.** AIDS Res Hum Retroviruses. 2005 Nov;21(11):971-6.

Vessiere A, Nerrienet E, Kfutwah A, Menu E, Tejiokem M, Pinson-Recordon P, Barre-Sinoussi F, Fleury H, Ayouba A. **HIV-1 pol gene polymorphism and antiretroviral resistance mutations in drug-naive pregnant women in Yaounde, Cameroon.** J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Jun;42(2):256-8.

Bart Janssens , Brian Raleigh , Kazumi Ako, Seithabot, Vantha Te, Jitendra Gupta, (NCHADS), Nathan Ford and Eric Nerrienet **Effectiveness of HAART in children: evaluation at 12 months in a routine programme in Cambodia.** En soumission pour AIDS

Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Loretxu Pinoges<sup>1</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup> **Positive Outcomes at 24 Months of HAART in a Resource-poor Settings: Observational Cohort of 416 HIV-treated patients in Phnom Penh, Cambodia.** En preparation pour

### Au Viet Nam :

Tran Chi Thanh, Truong Xuan Lien **Subgenotypes of HIV-1 circulation in Ho Chi Minh city –**, Journal of Preventive Medicine, Volume XV, No 4 (75) Supplement 2005 - Published by the General Society of Medicine of Vietnam.

Truong Xuan Lien, Tran Chi Thanh **Study on ARV resistance of HIV on pregnant women in Ho Chi Minh city –**, Journal of Preventive Medicine, Volume XVI, No 2 (81) Supplement 2006- Published by the General Society of Medicine of Vietnam.

#### 4- Liste des communications

- **Positive Outcomes at 24 months of HAART in a resource-poor Setting: Observational Cohort of 416 HIV treated patients, Phnom Penh, Cambodia.** Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Jean Marc Reynes<sup>7</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Denis Lemasson<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup>: **3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Rio de Janeiro, Brazil 24-27 July 2005**
- **Low incidence of ARV resistance associated mutations development after 18 months of HAART in an HIV patients cohort in Cambodia** Nerrienet E.<sup>1</sup>, Hak C.<sup>2</sup>, Ouk V.<sup>2</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Ngin S.<sup>1</sup>, Segéral O.<sup>3</sup>, De Lavaissière M.<sup>3</sup>, Delfraissy J.F.<sup>3</sup>. **XVI International AIDS Conference, to be held in Toronto 13-18 August 2006: CDB0180.**
- **Adherence to HAART and immunovirological response in ESTHER/MOH cohort of adult patients in Phnom Penh, Cambodia.** De Lavaissière M.<sup>1</sup>, Boroath B.<sup>2</sup>, Vara O.<sup>2</sup>, Le Tiec C.<sup>3</sup>, Roeurn H.C.<sup>2</sup>, Nerrienet É.<sup>2</sup>, Quertainmont Y.<sup>1</sup>, Dulioust A.<sup>1</sup>, Taburet A.M.<sup>3</sup>, Ségeral O.<sup>1</sup>, Delfraissy J.F.<sup>1</sup> Abstract: CDB0769 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006

#### 5- Liste des formations de personnel local réalisées ou en cours

IPC : 5 personnes (3 techniciens et 2 étudiantes) du laboratoire VIH/Hépatites sont d'ores et déjà formées aux techniques d'étude des résistances génotypiques aux ARVs: Ly Nary, Ngin Sopheak, Nouhin Janin, Ntun Sophy et Horm Srey Viseth.

IP HCM : Formation de Tran Ton et Do Lien Anh Ha à l'analyse et à l'interprétation des résistances aux ARV

#### Annexe :

Abstract number: MoPeLB11.7C01. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Rio de Janeiro, Brazil 24-27 July 2005

#### **Positive Outcomes at 24 months of HAART in a resource-poor Setting: Observational Cohort of 416 HIV treated patients, Phnom Penh, Cambodia**

Authors : Laurent Ferradini<sup>1</sup>, Didier Laureillard<sup>2</sup>, Narom Prak<sup>3</sup>, Chanchhaya Ngeth<sup>3</sup>, Marcelo Fernandez<sup>2</sup>, Gloria puertas<sup>1</sup>, Bruno Spire<sup>4</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>5</sup>, Christine Rouzioux<sup>6</sup>, Nary Ly<sup>7</sup>, Eric Nerrienet<sup>7</sup>, Jean-Marc Reynes<sup>7</sup>, Srey Chanthan<sup>7</sup>, Chae You Sreng<sup>3</sup>, Suna Balkan<sup>2</sup>, Denis Lemasson<sup>2</sup>, Catherine Quillet<sup>2</sup> and Jean-François Delfraissy<sup>8</sup> <sup>1</sup> Epicentre, Paris, France. <sup>2</sup> Médecins Sans Frontières <sup>3</sup> Infectious disease department, P.B.N. SIHANOUK Hospital, Phnom Penh, Cambodia <sup>4</sup> Inserm U379, Marseille, France <sup>5</sup> Clinical pharmacology department, ANRS AC 5, Hôpital Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France <sup>6</sup> HIV/Hepatitis laboratory, ANRS AC 11, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France <sup>7</sup> Pasteur Institute of Cambodia, Phnom Penh, Cambodia <sup>8</sup> Clinical Immunology Department, Bicêtre Hospital, Kremlin Bicêtre, France

**Objectives:** African and Asian cohort studies have demonstrated the feasibility and efficacy of highly active antiretroviral therapy (HAART) in resource-poor settings. However, virological outcome and clinico-immunological criteria of success remain important questions for the long term. We report here the analysis at 24 months of patients treated in a Médecins Sans Frontières/MOH observational cohort in Phnom Penh. **Methods:** Adults who started HAART 24  $\pm$  2 months ago were included in the analysis. Data were collected using FUCHIA<sup>®</sup> monitoring software (Epicentre, Paris, France) and appropriate questionnaires. HIV-1 RNA plasmatic viral load was assessed by real time PCR (ANRS protocol, AC11/AC12). Factors associated with virological failure were analysed using logistic regression. **Results:** Among 416 patients eligible, 59.2% were male, median age 33.6 years. At baseline, 95.2% were ARV naïve, 46.0% were at WHO stage III, 48.9% at WHO stage IV and 41.6%

had a BMI <18 kg/m<sup>2</sup>. Median CD4 count was 13 cells/ml (IQR:3-62), 70.5% of the patients had a CD4 count <50 cells/ml. d4T/3TC/EFA regimen was given predominantly (80.8%). At follow-up (median=23.8 months), 350 (84.1%) were still on HAART, 53 (12.7%) had died, 6 (1.4%) were transferred, and 7 (1.7%) were lost to follow-up. Estimates of survival were 87.2% at 12 months (95%CI:83.6-90.1) and 85.5% at 24 months (95%CI:81.7-88.6). Of 346 tested patients, 306 (88.4%) were virological successes with viral load <400 copies/ml. Factors associated with virological failure were non ARV-naïve (OR:10.0, 95%CI:2.6-38.3), or a CD4 gain at 24 months <+180 cell/ml (OR:6.7, 95%CI:2.4-18.8). In an intention-to-treat analysis, 75% of the patients were successfully treated. **Conclusion:** Positive results for HAART after 2 years in an observational cohort of severely ill HIV patients are comparable to those obtained in recent clinical trials and strongly support the urgent need of implementing such programmes in resource-poor settings.

Abstract: CDB0769 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006

**Adherence to HAART and immunovirological response in ESTHER/MOH cohort of adult patients in Phnom Penh, Cambodia**

De Lavaissière M.<sup>1</sup>, Boroath B.<sup>2</sup>, Vara O.<sup>2</sup>, Le Tiec C.<sup>3</sup>, Roern H.C.<sup>2</sup>, Nerrienet É.<sup>2</sup>, Quertainmont Y.<sup>1</sup>, Dulioust A.<sup>1</sup>, Taburet A.M.<sup>3</sup>, Ségeral O.<sup>1</sup>, Delfraissy J.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Bicêtre, service de Médecine Interne, Le Kremlin Bicetre, France, <sup>2</sup>Centre Hospitalier Calmette, Phnom Penh, Cambodia, <sup>3</sup>Centre Hospitalier Bicêtre, service de Pharmacie Clinique, Le Kremlin Bicetre, France

**Background:** Monitoring HIV therapy depends on laboratory access and suitable strategies including adherence assessment. We report a prospective cross sectional survey which evaluated adherence to HAART and HAART efficacy in an observational cohort in Phnom Penh, Cambodia. **Methods:** 285 patients (pts) who started HAART 6 to 18 months ago were included. HIV RNA (VL) was assessed by real time PCR and NNRTI plasma concentrations (PC) were measured. Adherence to HAART was assessed by a self-questionnaire and a visual scale. Chi<sup>2</sup>, Mann-Whitney and logistic regression tests were used to assess factors associated with adherence. **Results:** Median CD4 cell count was 114/mm<sup>3</sup> at inclusion. Regimens containing (ZDV or d4T) +3TC + (EFV or NVP) were given in 94% of pts for a median duration of 16 months. 59% of pts were considered as naïve for ARV at inclusion. Median CD4 cell count was 201/mm<sup>3</sup> at M12 and 196/285 pts had a VL< 400cp/ml. 72/285 pts were found to be non adherent to HAART and PC were suboptimal for 22 pts. 19% of ARV naïve pts experienced virological failure versus 47% of non naïve ones (p=0,001). In multivariate analysis, factors associated with poor adherence (p< 0,05) were alcohol consumption (OR: 2,94; 1,26-6,9 [CI 95%]), <sup>3</sup> children family (OR: 8; 2-32 [CI 95%]), <sup>3</sup> 50 USD monthly income (OR: 3,54; 1,17-10,71 [CI 95%]) and previous ARV therapy (OR: 3,1; 1,08-8,89 [CI 95%]). **Conclusions:** 69% of these Cambodian pts were found to be virological responders to HAART and 75% were fully adherent in accordance to therapeutic monitoring. Patients follow up in low income countries should include adherence interventions; therapeutic monitoring and drug resistance assays are needed for virological non responders pts

Abstract no. CDB0180 AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference, 2006 ( ) **Low incidence of ARV resistance associated mutations development after 18 months of HAART in an HIV patients cohort in Cambodia** Nerrienet E.<sup>1</sup>, Hak C.<sup>2</sup>, Ouk V.<sup>2</sup>, Nouhin J.<sup>1</sup>, Ngin S.<sup>1</sup>, Segeral O.<sup>3</sup>, De Lavaissiere M.<sup>3</sup>, Delfraissy J.F.<sup>3</sup> Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, <sup>2</sup>Hopital Calmette, Phnom Penh, Cambodia, <sup>3</sup>CHU de Bicetre, Service de Medecine interne, Kremlin Bicetre, France

**Background:** Virological success of antiretroviral treatment (ARV) in resource-poor settings remain of major concerns in regard to the Universal Access (UA), as targeted for 2010 by WHO/UNAIDS. We report here a cross sectional virological analysis before (M0) and after 18 months (M18) of patients (pts) treated in an Esther/MOH observational cohort at Calmette Hospital in Phnom Penh, Cambodia. **Methods:** 257 adults who started ARV 18 months ago (M18), and for whom plasma samples were available before ARV initiation (M0) were included. HIV viral loads (VL) done by real time PCR and Drug Resistance Mutation analysis were assessed according to the standardized French ANRS protocols. **Results:** ZDV/D4T + 3TC + NVP/EFV were given in 92% of pts. At M18, 198 pts (77%) were virological responders (VL < 400cp/ml) whereas 59 pts (23%) had a viral detectable (4.5 Log<sub>10</sub>, [range [2.7 to 7.1]). Among those, 41/59 were found to be already resistant to ARV at M0 and then considered as non naïve. In this subgroup, the VL did not change with time (-0.1 log<sub>10</sub>, [range: -4 to +2.3]). 26/41 pts presented additional ARV mutations at M18 compared to M0. 18/59 did not present any drug resistance at M0 and were considered as naïve. In this subgroup, the VL decreased (-1.8 log<sub>10</sub> [range: -4.5 to +2.4]) with time. Only six of them developed resistances associated with virological escape at M18. **Conclusions:** These results confirm the feasibility and efficacy of ARV in resource-poor settings. They clearly indicate that most of the patients (41/59) in virological failure at M18 were already resistant prior to ARV initiation. Only a very few number of naïve patient developed ARV resistance associated with virological escape. These results address the urgent need for access to drug resistance assays before HAART initiation or change in non naïve pts in resource-poor settings.

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 1271 : Déterminants de la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant par l'allaitement maternel : aspects anthropologiques**

---

### **1 - Summary**

An analysis of taped interviews from 47 HIV positive women about factors influencing their choice of a feeding method provides evidence that institutional policies and economic constraints affect them more than “cultural” models. Previous ethnographic work in Cambodia and neighbouring countries backs up the notion that archetypes of motherhood and social expectations regarding infant nutrition differ deeply from those observed in African settings. Thus, prejudice and stigma attached to alternative nursing can be condoned, as reported by a growing number of social workers (NGOS, midwives). With new campaigns promoting exclusive breast-feeding at a national level, it remains to be seen if HIV positive women will be able to rely on a traditionally tolerant attitude towards artificial feeding.

### **2 - Etat d'avancement du projet**

#### *Situation du sujet*

Depuis la publication de recommandations en matière de prévention de transmission du VIH par l'allaitement (WHO/UNICEF 1998), les femmes séropositives sont invitées à choisir entre plusieurs options concernant l'alimentation de leur enfant. Ces options, initialement diverses, se sont progressivement réduites, au fur et à mesure de l'avancée des connaissances scientifiques à deux alternatives principales: l'alimentation de substitution (aux substituts du lait maternel) d'une part, l'allaitement exclusif avec sevrage précoce et bref d'autre part (WHO/UNICEF/UNFPA/UNAIDS 2003). Le suivi des femmes doit comprendre un conseil en matière d'allaitement, qui vise à les informer des avantages et risques respectifs des options alimentaires pour qu'elles puissent faire un « choix éclairé » et à les soutenir dans leur choix.

#### *Objectifs généraux et spécifiques*

Recenser et analyser les facteurs sociaux et culturels favorisant ou diminuant la transmission du VIH-1 par le lait maternel

Analyser les :

- Perceptions et pratiques courantes concernant l'alimentation de l'enfant ;
- Facteurs socio-culturels et économiques contribuant ou entravant le choix d'une alimentation alternative lorsque la séropositivité a été reconnue
- Facteurs relatifs au système de soin dans la détermination de ce choix

#### *Démarche et état des lieux*

Quatre-vingt entretiens ouverts auprès de 49 mères séropositives ont été réalisés entre novembre 2002 et mai 2004. L'âge moyen des femmes était de 29 ans, le nombre moyen d'enfants un peu plus de deux. Un tiers de ces femmes n'avaient reçu aucune éducation formelle. Vingt six élevaient leur(s) enfant(s) seules.

En 2003 et 2004 les programmes de PTME se trouvaient encore en phase de projets pilotes au Cambodge, avec d'importantes disparités entre les différents opérateurs. Dans le secteur public, le centre national de

PMI et quelques hôpitaux de province qui tentaient de suivre les protocoles recommandés par les institutions internationales connaissaient le phénomène de « cascade négative » (diminution du nombre des femmes incluses à chaque étape du programme) décrit pour d'autres pays du Sud. Mais en capitale, l'hôpital universitaire, soutenu par de multiples coopérations, menait des projets innovants pour une clientèle payante. Dans le secteur privé, deux organismes caritatifs avaient démarré, avec de très modestes moyens, des projets de prévention comportant un approvisionnement en substituts du lait maternel.

En conséquence, on pouvait observer, en matière de choix alimentaire, deux types de situations à l'intérieur même du secteur public. La politique nationale recommande l'allaitement maternel exclusif. Mais ces recommandations ne sont pas suivies partout de la même façon :

- 1. Au Centre National de PMI, on expliquait aux mères les avantages de l'allaitement exclusif « et si elles choisissaient autrement, on recommençait le counselling » (propos d'une infirmière). S'opposer au discours médical se montrait difficile : « Dans cet hôpital, ils m'ont dit d'allaiter pendant un mois. J'ai dit non, que je voulais donner du lait en poudre. Mais ils m'ont dit de l'allaiter pendant trois jours. » (33 ans, serveuse de restaurant, séparée de son mari, premier enfant, illettrée). Les femmes prises en charge dans ce cadre appartiennent en général à la classe des « moyens pauvres », c'est-à-dire ceux qui peuvent s'acquitter des frais « non officiels » (corruption) d'une hospitalisation dans le système public.

- 2. Dans le service de consultation prénatale de l'hôpital universitaire, au contraire, on recommandait aux mères de ne pas allaiter : « On m'a dit qu'il était interdit d'allaiter. » (26 ans, femme au foyer, mari ouvrier de construction, 5 enfants, illettrée). En effet, au sein de cet « hôpital des cadres », le personnel pense que les familles peuvent assurer, financièrement et pratiquement, une alimentation de substitution. Parmi les mères que nous y avons interrogées, toutes ne sont pourtant pas aisées : un certain nombre d'entre elles extrêmement démunies sont suivies à l'hôpital universitaire grâce à l'appui d'une organisation non-gouvernementale qui les prend intégralement en charge pour les aspects médicaux, économiques et nutritionnels. Les mères que nous avons interrogées se trouvaient ainsi dans la situation paradoxale d'obtenir les recommandations réservées aux femmes les plus aisées, parce que l'organisation qui leur venait en aide avait choisi de les faire suivre par l'institution la plus proche de leur politique en matière de PTME.

Ainsi, au moment de l'enquête, la majorité des femmes de condition modeste étaient incitées à choisir l'allaitement exclusif. Aux franges de l'éventail économique, les plus aisées et les plus démunies partageaient, du fait de l'organisation institutionnelle du système de soin, l'admonition de recourir au « lait artificiel ». C'est de l'entrée dans une institution (institution médicale ou association d'aide plutôt qu'une autre) que dépendait l'information reçue. Mais, dans les deux cas, elle s'énonçait sur un mode vigoureusement assertif.

En conclusion, il apparaît qu'au Cambodge, les politiques des institutions et les contraintes financières affectent davantage les mères que les facteurs culturels lorsqu'il s'agit de choisir un mode d'alimentation infantile. Ces résultats concordent avec des travaux ethnographiques antérieurs, au Cambodge et dans les pays voisins, qui relevaient de grandes différences entre les modèles de maternage et de contrôle social de l'allaitement africains et sud-est asiatiques. La singularité des femmes non allaitantes ne provoquait traditionnellement aucun ostracisme et, pendant les premières années de l'épidémie de sida, les femmes et les travailleurs sociaux ont pu cacher les raisons du recours au lait artificiel. La question se pose d'une éventuelle modification des attitudes depuis que des campagnes nationales de promotion de l'allaitement exclusif propagent de nouvelles normes en la matière.

#### *Difficultés rencontrées*

En dépit de deux décennies de reconstruction du système universitaire, le secteur des Sciences Sociales manque toujours de chercheurs et de techniciens ainsi que de traducteurs francophones de qualité. Les

individus formés sont difficiles à retenir sur des contrats de recherche à temps partiel aux tarifs alignés sur ceux de la recherche en Afrique.

Les difficultés d'articulation de la recherche sur ce site avec les recherches menées sur les autres sites dans le cadre de cette étude multidisciplinaire, liées à des facteurs complexes (notamment sur les sites kenyan et burkinabè la mise en phase avec le projet Kesho Bora), en particulier au plan financier, ont retardé la mise en place des deux derniers modules ; lorsque le problème a été réglé, l'investigatrice principale n'était plus disponible.

### **3 - Perspectives**

En juin 2006, les rencontres avec plusieurs travailleurs sociaux ont indiqué une demande de restitution en khmer des articles et communications existantes. Le reliquat de budget devra y être consacré. Des traducteurs ont été contactés, mais leur disponibilité est limitée.

### **4 - Liste des publications**

- Desclaux A., Crochet S., Querre M., Alfieri C., 2005. Le "choix informé" des femmes séropositives qui doivent alimenter leur enfant : interprétations locales, limites et nouvelles questions. In Desgrées du Lou A., Ferry B. édts, Paris, CEPED.
- Crochet S., sous presse (fin 2006 ?) "They do not get angry". Notes on HIV positive women contaminated by their partner in Cambodia. In Leroux P. éd, «The Trade in Human Beings for Sex in SEA», Bangkok, IRASEC.

### **5 - Liste des communications**

- CROCHET S., 2003. A Choice ? By Women ? Atelier International Sciences Sociales et Sida en Asie du Sud-Est, Chiang Mai, 10-12 novembre 2003.
- CROCHET S., DESCLAUX A., GNEM S., CHAN S. D., 2004, Anthropological factors affecting HIV positive mothers in their choice of a feeding method, in Phnom Penh, Cambodia. *XIIIème Conférence Internationale sur le sida*, 11-16 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande. Poster ThPeE7948
- CROCHET S., DESCLAUX A., GNEM S., CHAN S. D., 2004, Discourse on formula feeding by HIV positive mothers in Cambodia. *XIIIème Conférence Internationale sur le sida*, 11-16 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande. Poster WePeD6392
- DESCLAUX A., CROCHET S., QUERRE M., 2004, Breastfeeding and ART : new social and cultural issues. *XIIIème Conférence Internationale sur le sida*, 11-16 juillet 2004, Bangkok, Thaïlande. Poster WePeD6367
- CROCHET S., 2004. Is milk a pharmaceutical ? Social factors affecting access to breast-milk substitutes for HIV positive mothers. Journées Scientifiques de l'ANRS, Phnom Penh.
- CROCHET S., 2004. Discours sur l'allaitement et la transmission de mères séropositives au Cambodge. Colloque La santé de la reproduction confrontée au Sida, Enjeux sociaux et comportementaux sans les pays du Sud, Ceped, Paris, 22-23 Novembre
- CROCHET S., 2005. Elles ne se mettent pas en colère. Anthropologie des discours autour de la contamination des femmes par le VIH. Phnom Penh. Atelier de l'Observatoire Régional sur le Trafic Humain, la Sexualité et les Relations Familiales en Asie du Sud-Est, Panel 1, «Sexualité ».

*Valorisation et restitution des données et discussions sur les problématiques de l'allaitement avec d'autres chercheurs ou acteurs :*

- Février 2004 : restitution à l'Institut Pasteur, pour les principaux partenaires et intervenants en PTME. Celle-ci a été suivie de deux articles dans la presse locale (francophone et anglophone) en Mars et Avril («Choosing when breast may not be best» et «Transmission du sida de la mère à l'enfant: quel allaitement? »).
- Février 2005: Dr. Kirk Dearden 25. Projet Linkage /Bringham Young University
- Avril 2005: Fonda Kingsley, Population Reports, John Hopkins, Baltimore. (Revue annuelle sur le thème de l'Allaitement et le VIH).
- Mai 2005 : Bangkok. Présentation à la National Intelligence Agency (Office of the Prime Minister) : National Response to HIV/AIDS and PTME specificities in Thailand vs/ Cambodia, an outline.

## **6 - Liste des formations de personnel local**

- Deux enquêtrices ont été formées au recueil de données (utilisation d'une grille d'entretien, d'un matériel d'enregistrement simple).
- Plusieurs traducteurs (Khmer-français) ont collaboré, pour des périodes inégales. Ils ont du se familiariser avec l'emploi d'un matériel (casque) et la technique de traduction à partir d'enregistrements. Le meilleur d'entre eux est en ce moment en France (Université de Grenoble) pour une maîtrise d'ingénierie de formation multi-media en langues, pour lequel nous l'avons recommandé.

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 12133 : Les patients experts au Cambodge. Itinéraires, rôles et enjeux de leur participation à l'accès aux soins contre le Sida**

---

### **1- Summary**

Six months of research on roles, stakes and consequences of the contribution of people living with HIV/aids in Cambodian' health care programs have ensured rapid preparation and deep immersion on the subject. A first serie of interviews has been done with the population sample and transcribed, it has highlighted point of views' of health implementers, health providers and patients on the advantages, drawbacks and consequences of this policy. A second field mission is starting so as to continue interviews, to follow activities implemented by patients and to analyse their role in the evolution of the national aid policy.

### **2- Bref état d'avancement des travaux**

#### a) Situation du sujet et problématique

Nous assistons actuellement au Cambodge à l'émergence dans les équipes de soins d'une nouvelle catégorie d'acteurs, sollicitée par les planificateurs de santé pour améliorer la prise en charge du VIH/sida. Il s'agit de personnes séropositives qui occupent des postes de volontaires, pair éducateur, médiateur, conseillers en soutien psychosocial ou en médicament, établis à toutes les étapes du parcours de soins des patients. L'émancipation de cette stratégie au Cambodge apparaît au même moment où les modèles de santé publique internationale développent cette approche pour la prise en charge des maladies chroniques et plus spécifiquement pour le VIH dans les pays du Sud. Les experts en santé publique ou les responsables de projets de développement utilisent le terme de « patients experts » et/ou de « pairs » pour qualifier ces nouveaux acteurs clés de la lutte contre le VIH/sida. Ce principe part du postulat qu'un des meilleurs moyens de transmettre aux individus des informations sur cette maladie c'est de les sensibiliser par des semblables, avec ici comme principe de similitude la référence à l'état de santé à l'égard du VIH. Depuis 1993, le Cambodge est un terrain fertile à l'implantation d'ONG en tout genre, et constitue un environnement propice à la diffusion de normes et pratiques internationales. Dans ce contexte socioculturel et politique, même si des personnes séropositives ont pu s'engager dans les programmes de soins spontanément, aujourd'hui cette participation est fortement encouragée par les politiques internationales. Cette étude envisage l'implication des personnes séropositives dans les programmes de soins comme un processus décisionnel venu « d'en haut », dont l'émancipation n'émane ni des patients, ni des acteurs cambodgiens, et dont les retombées n'ont été justifiées qu'*a priori* par les organismes internationaux. Le choix de réaliser un éclairage scientifique de cette initiative fait suite d'une part, aux remises en cause locales de cette stratégie par des responsables de programmes et des personnes séropositives, et d'autre part aux enquêtes préliminaires<sup>1</sup> qui ont révélé des décalages entre les attentes des centres de soins et celles des personnes séropositives impliquées dans ces programmes.

#### b) Objectifs

---

<sup>1</sup> Recherches effectuées dans le cadre du programme IRD sur les perceptions, mises en œuvre, obstacles aux politiques d'extension de l'accès aux antirétroviraux au Cambodge (Février à Octobre 2005). Eve Bureau, *Anthropologie d'un concept de santé publique. La « continuité des soins » dans un programme de soins contre le sida au Cambodge*. Mémoire de Master de l'Université Paul Cézanne Aix-Marseille, CReCSS, juin 2005, 108 p.

**Objectif général :**

Décrire, suivre et analyser les différentes formes de participation des personnes séropositives destinées à l'amélioration de la prise en charge du VIH/sida, et identifier la nature et les retombées de leur implication dans le contexte précis du Cambodge.

**Objectifs spécifiques :**

- 1- Retracer les itinéraires thérapeutiques, sociaux, professionnels d'un ensemble de patients impliqués dans la lutte contre le VIH/Sida dans quatre provinces du Cambodge où leur présence est particulièrement établie.
- 2- Etablir un inventaire assorti d'une description détaillée de la complexité des profils de personnes séropositives engagées dans la lutte contre le sida, à partir de la prise de connaissance de leurs perceptions, puis des contraintes et avantages qu'elles rencontrent dans cette activité volontaire et/ou professionnelle.
- 3- Recenser les activités menées par les personnes séropositives, différencier, quand cela est possible, celles qui sont imposées, négociées ou mises en place spontanément. Décrire leur contenu ainsi que leur projet. Elucider *in fine* la manière dont les activités conduites par ces individus est perçue et appréciée par les personnes malades ainsi que par les acteurs cambodgiens en charge de la lutte contre le sida.
- 4- Evaluer les différents rôles assignés par les agents de développement victimes du sida ainsi que leurs répercussions (au niveau local) sur la prise en charge des personnes infectées, aussi bien en terme de santé publique, qualité de soins que de support social. Considérer les attentes promues par les responsables de la lutte contre le sida en contrepoint avec les phénomènes de réinterprétation et de réappropriation générés les patients experts eux-mêmes

c) Démarche méthodologique

L'enquête est réalisée à Phnom Penh, où se concentre les institutions de lutte contre le sida et les programmes d'accès aux soins, ainsi que dans quatre provinces (Battambang, Kandal, Siem Reap, Takéo) où la dynamique d'implication des personnes séropositives est établie avec des particularités régionales.

Les investigations ethnographiques s'articuleront autour de différents outils méthodologiques constituant une démarche qualitative. L'équipe de recherche (composée d'un chercheur et d'un assistant) s'engage sur une période de deux ans à réaliser des entretiens semi-directifs, non-directifs et des récits de vie auprès d'un échantillon d'environ 70 personnes composé de :

- personnes séropositives impliquées dans les activités de lutte contre le sida
- patients bénéficiaires des soins et membres de l'entourage socio familial de patients
- professionnels de santé en relation directe avec les malades du sida et qui ont leur propre vision de cette initiative
- planificateurs de santé, cambodgiens et expatriés, engagés dans l'encouragement ou la mise en distance de cette initiative

En parallèle, des observations directes et participantes seront réalisées à l'occasion du suivi minutieux des activités conduites par les personnes séropositives (associations de patients, groupes de paroles, réunions

de convivialité, soins à domicile, activités de conseil, éducation thérapeutique, animation) et des réunions et ateliers de réflexion où se discute et se décide la politique nationale de lutte contre le VIH/sida.

Des échanges et des restitutions seront organisés aux différentes étapes de la recherche dans le but de transmettre des connaissances qui puissent servir aux institutions khmères et internationales qui définissent les stratégies de prise en charge de la maladie.

#### d) Etat des lieux

Ces données concrètes extraites d'un environnement soigneusement délimité nous amèneront à réfléchir à plusieurs axes théoriques : le rôle des malades dans l'amélioration de la prise en charge du VIH/sida, la mise en application au Sud d'un modèle de lutte contre le sida globalisé (participation des pairs), les rouages de l'aide internationale dans la lutte contre le sida (interactions entre donateurs/récepteurs).

Depuis la prise de fonction en février 2006, une première série d'entretiens auprès de la population d'enquête a permis de recueillir des appréciations sur les rôles et les enjeux de la participation des personnes séropositives, auprès des coordinateurs de projets, des personnes séropositives et des responsables du programme national. Par ailleurs, les entretiens avec les patients impliqués dans les structures de soins ont généré les premiers éléments de connaissances sur leur itinéraire, leur vécu, leur savoir-faire, ainsi que sur les intérêts et les contraintes qu'ils rencontrent à ces postes. En suivant les formes de mobilisation des personnes séropositives (groupes de paroles, réunions de convivialité, excursions, conférence de presse, prise de parole dans des colloques et/ou des groupes de travail) ainsi que les activités menées par les personnes séropositives (visites à domicile, accueil dans les centres de soin, réunions d'information sur le VIH, séances de conseil psychosocial, séances d'éducation thérapeutique), le chercheur a pu s'imprégner du vaste champ social dans lequel sont investies les personnes séropositives. Cette première étape a produit un cadre solide favorable aux échanges et au partage des réalités quotidiennes vécues par les patients.

La catégorie d'acteurs étudiée dans le présent projet est généralement dénommée localement par « volontaire » ou « pair ». Ces personnes sont de plus en plus nombreuses et gèrent des responsabilités très aléatoires en fonction des lieux où elles interviennent. Le contenu mouvant, vague et indéterminé de ces postes se maintient dans le temps. Beaucoup ont un statut de volontaire (indemnités et avantages très variables généralement inférieurs à ceux des employés), non contractualisé, malgré le degré d'ancienneté dans le lieu de travail. Le manque de clarification et de reconnaissance, l'instabilité de ces postes, sont autant de critères fréquemment mentionnés au cours des entretiens. Ces points seront analysés par la suite, au fur et à mesure de l'avancement de la recherche.

#### e) Perspectives

L'étude n'étant qu'à ses prémises, aucun document d'analyse n'a encore été publié. Une deuxième série d'entretien avec la population d'enquête va débuter en Septembre, à Phnom Penh et en province. Par ailleurs, des communications sont prévues en janvier et juin 2007 en France dans des laboratoires (EHESS, CRESPI) et dans une faculté de médecine (CHU Dijon).

## **Rapport d'activité 2004 / 2006 – Projet ANRS 12102 : La transmission des VIH, VHB, VHC dans les lieux de soin. Dimension socioculturelle de l'hygiène au Cambodge**

---

### **1 - Summary**

This anthropological research project aims at providing knowledge on nosocomial transmission of HIV, HBV, HBC focusing on the social and cultural dimensions of hygiene in Cambodia. It is necessary to analyse practices related to hygiene from a cultural point of view, specially since norms are interpreted at local level according to social and symbolic logics.

The notion of nosocomial infection is not well known in Cambodia. Although it is not considered as a priority by the Ministry of Health, the nurse trainings focus on the several ways of protection (hand washing, wearing of gloves, and so on). But the observations show that the health care workers wash their hands after they provided all the cares whereas they say washing their hands before doing medical acts, washing hands before leaving hospital may avoid the transmission from the health care worker to their family. They seldom speak about the risk of transmission from health care workers to patients. The opposite way is always enhanced.

The French terminology dealing with hygiene is often used by doctors and nurses. However, their use shows that the realities defined by these terms do not fit with the theoretical meaning. For instance, it is usual to hear that the families have to do the “*antiseptis*” of the bedrooms. From a biomedical point of view, this term is used to speak about the treatment of an infection. Asking such a thing reveals that the bedrooms are considered as already infected by a stain. And yet, the cleaning of the rooms is done several times per day. This situation gives information about the way health care workers consider the patients and the work done by the cleaners.

In the public hospital where the surveys were led, the patients coming from the province are considered as uneducated. According the health care workers, their social background explains the dirtiness of the hospital. Here hospital hygiene and domestic hygiene are not distinguished. The health care workers considered the hospital dirty because of the domestic rubbish throwing everywhere on the ground, because of the incorrect use of the toilet by the patients. The lower status is “*dirt*”. The relation between the health care workers and the patients can be read through the Parsons' model as an asymmetric relation. The health care workers are feared by the patients : the nurses and the doctors can do some technical acts as they can decide not to do them. Giving some money can help to obtain all the medicines prescribed by the doctors or to receive an injection without waiting too much. After a medical care considered as very technical, the families always give some money to the nurse and the doctor to “*say thank you*”. This financial retribution underlines they acknowledge medical power by the patients and above all enhances the nature of their relation : the more the amount will be important, the more the health care workers will keep “*a good memory*” of the patient as say a nurse. Keeping going “*a good memory*” is a way to “*ensure*” a better relation if the patient must come again in the department.

These monetary “*contributions*”, absenteeism, theft of medicines are compensations to the nurses' low state incomes. They all work with the conviction they will catch a disease working at the hospital. The notion of vocation does not exist among the nurses met. An historical perspective on the trainings of the health care workers helps to understand the way the nurses live their job. They are coping with danger every day without any state help if they catch a disease. The nurses do their job but do the minimum they have to do knowing they do not earn more money if they take more risks.

It appears that health care workers are conscious of the risk of transmission of disease. If they can not avoid this danger because of the little material they have, they try to “*decrease the risk*”. Patients and health care workers belong to a system in which the state helps are seldom. Everybody manages with his own possibilities.

## **2 - Rappels: Situation du sujet, objectifs général et spécifiques**

Plusieurs publications ont soulevé la question, depuis 2000, de la transmission iatrogène du VIH, du VHB et du VHC, en milieu hospitalier et attribuent à ce contexte de transmission un rôle majeur dans la dynamique de l'épidémie de sida. Ceci conduit à considérer les lieux de soins non plus seulement comme des espaces sanitaires (c'est-à-dire sains et *a priori* porteurs de la guérison) mais comme des lieux possibles de transmission de pathologies. Cette question n'a été jusqu'à présent abordée que d'un point de vue technique, par la promotion des "bonnes" pratiques d'asepsie. L'OMS a élaboré des programmes de prévention autour de la gestion des aiguilles usagées dans des containers prévus à cet effet, la promotion des seringues à usage unique, l'appui au développement de politiques sanitaires et de plans nationaux sur ces questions. La revue de la littérature et l'observation du terrain laissent penser qu'il est nécessaire d'investiguer les pratiques directement ou indirectement liées à la gestion de l'hygiène dans les lieux de soins au Cambodge. Il est notamment nécessaire de préciser ce qui, dans ces pratiques, est directement imputable à l'insuffisance en équipements et matériels, et ce qui relève de facteurs culturels ou de facteurs liés au système de soins.

L'objectif principal de ce travail anthropologique est de produire des connaissances sur les conditions de la transmission iatrogène des VIH, VHB, VHC, en s'intéressant aux dimensions socioculturelles de l'hygiène hospitalière au Cambodge.

Les objectifs secondaires sont :

- Comprendre les risques et les conditions de la transmission iatrogène (autre que liée au risque transfusionnel) du VIH et des virus des hépatites dans un pays d'Asie du sud-est grâce à une ethnographie des pratiques d'hygiène dans le cadre des soins.
- Comprendre les modalités particulières de gestion de l'hygiène à différents niveaux du système de soin, afin de préciser les éléments communs et les spécificités dans un hôpital public et dans un établissement sanitaire privé de la capitale, dans un hôpital de province et dans un centre de soins en zone rurale.
- Analyser les logiques socio-culturelles, matérielles et symboliques, à l'œuvre autour des pratiques d'hygiène, en particulier dans le cadre des relations entre acteurs de santé et malades, afin de comprendre leur impact sur les pratiques.
- Analyser l'influence de la gestion et des représentations de l'hygiène sur la relation soignant/soigné et sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH et les virus des hépatites.
- Analyser les écarts entre normes globales et pratiques locales en matière d'hygiène, ainsi que les valeurs culturelles et les enjeux sociaux et politiques qui sous-tendent ces écarts.

## **3 - Etat d'avancement du projet**

### *Bilan d'activités*

- Céline Amiel a effectué deux missions au Cambodge du 10/10/05 au 16/12/05 puis du 13/02/06 au 9/04/06. La première mission nous a permis d'obtenir les autorisations de recherche, de mettre en place une collaboration avec un partenaire de recherche local et de débiter les premières enquêtes de terrain. La seconde a permis de parachever ce travail de recueil de données au sein d'un hôpital public de la capitale.
- Alice Desclaux en tant que responsable scientifique du projet est intervenue régulièrement sur les aspects scientifiques et administratifs.

- Soizick Crochet est intervenue par mail bi-hebdomadairement sur le projet en tant que conseillère. De plus la présence de Madame Soizick Crochet au Cambodge (juillet 2006) a permis d'établir un premier contact avec un nouveau partenaire de recherche local.
- Mademoiselle Sodany Ouch a été embauchée au titre d'interprète et d'assistante de recherche du 31/10/05 au 15/12/05. Puis, son contrat a été renouvelé du 19/12/05 au 19/02/06, du 20/02/06 au 20/04/06, enfin, du 21/04/06 au 21/06/06. Au cours des mois qu'ont durés son contrat, nous l'avons formée aux techniques d'enquêtes ethnographiques (observations, entretiens).

### *Démarche et état des lieux*

Deux missions de Céline Amiel (4 mois et demi de terrain), et une intervention de Soizick Crochet, nous ont permis d'effectuer un important travail bibliographique, de rencontrer des professionnels de santé exerçant dans diverses institutions à différents niveaux du système de soins et d'achever le premier volet du projet, l'ethnographie de deux services<sup>2</sup> d'un hôpital public de la capitale. D'un point de vue méthodologique, la démarche est qualitative. Les méthodes d'enquêtes consistent en des observations directes ou participantes au sein des services, en des recueils de discours informels et en des entretiens semi-directifs et individuels auprès de patients et de professionnels de santé.

Ainsi, nous avons mené 10 entretiens avec les patients. Aucun d'entre eux n'a été enregistré. Même si j'ai tenté de leur expliquer qui j'étais, pourquoi je me trouvais quotidiennement dans ce service, j'ai mesuré combien la méfiance et la peur étaient présentes.

Concernant les professionnels hospitaliers, 24 entretiens semi-directifs ont été réalisés : 3 avec les ouvriers (non enregistrés –les conditions d'entretien ne le permettaient pas), 12 avec les infirmiers (dont un non enregistré –refus-), 6 avec les médecins assistants-docteurs, un avec le chef de salle (non enregistré), deux avec l'infirmier chef de l'hôpital (non enregistrés). Au total, nous avons donc 17 enregistrements dont 4 n'ont pas été intégralement retranscrits par Sodany Ouch (traductrice) et un n'a pas été retranscrit du tout (mauvaise qualité sonore). Les entretiens durent en moyenne 1h30 à 2h00. Le travail de retranscription est achevé, l'analyse des entretiens est en cours.

L'ensemble de ces entretiens contient une approche biographique de la personne notamment autour des motivations qui l'ont conduites à devenir ouvrier ou professionnel de santé. Cette approche permet également de mieux saisir le parcours antérieur de la personne rencontrée.

Concernant les observations, 4 mois de présence quotidienne dans les services m'ont permis d'observer de manière inquantifiable des prises de sang, des poses de perfusion, des intraveineuses, des intramusculaires. 7 ponctions plurales et 5 bronchoscopies ont fait l'objet d'observations. A chaque fois, la préparation du matériel et sa gestion suite à l'acte médical ont été observés.

Le recueil de documents locaux a permis de rassembler deux thèses de médecine sur la formation des soignants après 1979 ainsi que 6 mémoires de fin d'études d'infirmiers prétendant au statut d'infirmier général, traitent de la question de l'hygiène hospitalière (gestion des déchets médicaux, protection face au VIH en milieu de soins, etc.). Des articles et des romans publiés au Cambodge ont également été mis de côté (relatifs à la gestion de la maladie et à l'hygiène hospitalière sous la colonisation française ou sous les khmers rouges). Des documents plus épars ont également été réunis comme le contenu du programme des enseignements en faculté de médecine et école d'infirmière, le rôle propre des médecins et des infirmiers/ières.

Enfin, concernant la constitution de la bibliographie, un important travail a été fait afin de couvrir le thème de la recherche autant dans ses aspects historiques que socio-anthropologiques et médicaux. Reste encore à dépouiller bon nombre d'ouvrages et d'articles.

### *Difficultés rencontrées*

---

<sup>2</sup> Service de médecine générale et de pneumologie.

Malgré plusieurs rencontres avec différents partenaires de recherche locaux potentiels nous n'avons pu établir de partenariat avec les institutions contactées. L'anthropologue, Madame Phong Tan, initialement associée au projet, travaillait au Center for Khmer Studies. Après son départ du CKS, le partenariat avec cette institution n'était plus envisageable. Nous avons donc élaboré, mis en place et débuté une collaboration avec l'Institut pour le Développement des Sciences Sociales au Cambodge. En dépit de l'accord tacite du directeur de la structure, le suivi de la traductrice n'a pas été fait, l'accès à un bureau et un poste de travail lui ont été interdits durant les absences de Céline Amiel au Cambodge. De plus, les modalités de collaboration scientifique n'ont pas pu être clarifiées par l'anthropologue et le directeur de l'IDSSC. Enfin, les procédures mises en place de notre part concernant la gestion n'ont pas été appliquées de manière efficace, l'institution n'étant pas encore fonctionnelle au plan bancaire. Madame Phong Tan s'est retirée du projet.

Nous avons tenté une troisième collaboration avec une autre institution de recherche en sciences sociales privée, Datacam : les aspects logistiques, scientifiques et financiers ont été discutés. Le montant des prestations demandées par notre interlocuteur ne nous permettait pas d'envisager une collaboration.

Le faible nombre de structures de recherche en sciences sociales au Cambodge ne nous permet pas d'envisager d'autres collaborations. Nous n'avons plus comme solution que de nous tourner vers notre dernier partenaire de recherche, l'Institut Pasteur. L'absence de chercheurs en sciences sociales à l'IPC limitera notre collaboration scientifique. Les perspectives de recherche en sciences sociales au Cambodge sont limitées. Nous les avons explorées au cours des deux missions. Un seul anthropologue de la santé travaille sur place, déjà engagé sur de nombreux projets. De plus, le faible nombre d'enseignants statutaires et la configuration de la recherche comme un "marché" inscrit dans l'économie locale (code du travail absent, mobilité voire instabilité des employés, concurrence avec des institutions aux budgets de recherche élevés, absence d'équipe en socio-anthropologie de la santé) rend impossible toute collaboration avec un partenaire individuel stable.

## **Premiers résultats**

### **A propos de terminologie**

La notion d'hygiène au sens large se traduit en khmer par le terme "anamay". Pour désigner l'hygiène hospitalière, on utilise alors l'expression "montipèt anamay", "montipèt" désignant l'hôpital.

L'idée de sale est traduite par "ko kva" : ce terme désigne à la fois la saleté des sols, des vêtements ou des pratiques jugées comme sales, à l'instar de la corruption. Il est à noter que ce dernier terme, corruption, se traduit par une périphrase "pok ro louye" (bois coupé moisi, pourri). La notion de propreté est quant à elle désignée par le mot "saat" : on l'utilise pour désigner le sol ou encore l'apparence physique d'une personne pour dire qu'elle est jolie. Cela dit, il est intéressant de souligner qu'on ne dira pas d'un patient qui a une maladie qu'il est "sale" au sens de "ko kva". On dira qu'il n'est pas "propre, joli" ("mein saat").

D'un point de vue linguistique, il n'existe pas de terme pour différencier une maladie transmissible d'une maladie contagieuse. Une maladie contagieuse est définie comme une maladie qui peut se transmettre ("chlong tchoeum").

Par ailleurs, il faut noter que le mot stérile pour parler du matériel de soins ou d'un lieu se traduit en khmer par l'expression "pas de microbe" ("at mien merok te"). Il n'existe pas de mot khmer pour désigner ce qui est stérile ou pas. Le mot français comme celui d'"asepsie" est largement usité.

## **Le lavage des mains ou la chasse aux microbes**

La lutte contre les infections nosocomiales n'est pas la priorité en matière de santé publique au Cambodge et n'a donc pas encore fait l'objet de campagnes de sensibilisation et donc de responsabilisation des acteurs hospitaliers<sup>3</sup>.

Le lavage des mains est loin d'être absent des pratiques des soignants. Si les discours des professionnels de santé laissent entendre un lavage des mains avant leur prise de fonction, les observations laissent voir tout autre chose. En revanche, les soignants se lavent systématiquement les mains après avoir prodigué l'ensemble de leurs soins et parfois, d'autres ajoutent au précédent lavage de mains un deuxième avant de rentrer chez eux. Dans la majorité, ils soulignent l'importance du lavage de mains avant de quitter l'hôpital afin d'éviter d'attraper la maladie des patients par voie manuportée mais surtout pour éviter une transmission intra-familiale, source alors de dépenses auxquelles doit subvenir la famille.

## **Entre hygiène hospitalière et hygiène domestique : la diminution du risque**

En service de pneumologie, le personnel en blanc dépasse sa fonction de soignant : il régent aussi l'espace des malades, celui de leur chambres, de la "salle de bain" jusqu'aux toilettes. En service de médecine générale, les soignants s'en tiennent à leurs actes stricto sensu (distribution de comprimés, actes techniques). La rénovation du service de pneumologie y est sans doute pour beaucoup. Le chef du service semble obnubilé par ce qu'il appelle « *l'antisepsie* » du nouveau bâtiment. Cependant, l'emploi du terme antisepsie interroge<sup>4</sup>.

Pourquoi le chef du service ne parle-t-il pas de désinfection de la chambre ? L'emploi du terme choisi par le chef du service est-il délibéré, auquel cas il dénote d'une singulière représentation de la chambre du patient ou relève-t-il d'une confusion de termes où les notions biomédicales et les réalités qu'elles tendent à désigner s'entrechoquent et finissent par se confondre ? Dans le premier cas, demander de réaliser l'antisepsie de la chambre du patient revient à considérer que la chambre est déjà infectée par une souillure dont la nature ne nous est pas encore révélée. Et pourtant chaque jour, les familles balayent, les ouvriers lavent les sols à grande eau. Ce qui se joue autour de cette question d'antisepsie des chambres des patients permet de révéler par petites touches un des multiples aspects des questions d'hygiène où l'hygiène domestique et l'hygiène hospitalière se mêlent. Les ouvriers n'emploient jamais cette acception. Du côté des infirmiers, cette notion est rarement utilisée. Ils lui préfèrent la notion de « *saat* » (beau, joli, propre) pour parler de la chambre d'un patient ou du pourquoi du lavage des mains. Enfin, certains médecins n'en parlent qu'en entretiens pour décrire les pratiques relatives à l'entretien du matériel.

Ensuite, elle est aussi un révélateur des modalités de rencontre entre les patients, leurs familles et les soignants. Enfin, elle témoigne aussi de la connaissance de la terminologie technique des termes relatifs à l'hygiène hospitalière sans que les réalités qu'ils tendent à définir ne correspondent au sens biomédical. Ceci est tout à fait éloquent autour des pratiques de stérilisation du matériel. Prenons l'exemple de la stérilisation du matériel de bronchoscopie faisant suite à l'examen d'un patient. Le matériel est placé dans une eau que l'infirmière définit comme « *stérile* ». Dans la bassine, une solution Instruzyme® a été mélangée avec de l'eau. Le sachet est resté sur la table : nous sommes au mois de

---

<sup>3</sup> J'entends par acteurs hospitaliers les patients, leur famille, les ouvriers et l'ensemble des professionnels de santé.

<sup>4</sup> En effet, selon le Centre de coordination inter régional des Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.C.L.I.N.) français, la notion d'antisepsie est habituellement réservée au traitement d'une infection constituée. Ainsi, on parle d'antisepsie d'une plaie. En revanche, toujours selon le C.C.L.I.N. le terme de désinfection désigne une opération visant à prévenir une infection : on parle ainsi de désinfection de la peau saine ou de désinfection des mains.

mars 2006. La solution est périmée depuis le mois d'août 2005. Un autre sachet est périmé depuis le mois de juillet 2005.

Il est difficile de savoir si l'infirmière sait que ces produits fournis par l'hôpital sont périmés<sup>5</sup>. Au-delà de cette constatation, les pratiques autour de la stérilisation du matériel interrogent. Quelle est la dimension biomédicale dans tout ce "rituel"<sup>6</sup> de stérilisation précédant la bronchoscopie quand le matériel considéré comme stérilisé est ensuite déposé dans une pièce ouverte aux courants d'air ? En fait, il ne s'agit pas d'éviter la transmission d'infections nosocomiales mais d'en « diminuer le risque » comme le confie le chef de salle.

Ainsi, il apparaît que les moyens matériels de l'hôpital ne permettent pas de lutter activement contre les risques de transmission : ce qui se déroule lors de la préparation du matériel est une accommodation, un bricolage aux exigences biomédicales mais également aux réalités matérielles.

### **La peur et la menace ou la relation soignants/soignés**

Les discours formels et informels des soignants sont sans demi-mesure à l'égard des patients. Originaires de province, indigents, les patients sont tous considérés comme ayant peu d'éducation, dépositaires de mœurs qui s'opposent au milieu citadin où les commodités de la vie urbaine n'ont pas encore leur place. La relation entre les professionnels de santé et les patients est asymétrique car d'emblée le patient est placé dans la position de celui qui ne sait pas, celui qui doit recevoir une « éducation » sanitaire. L'ensemble des infirmiers et des médecins considère que les patients sont responsables de la saleté de l'hôpital. Non pas parce qu'ils sont porteurs de maladies mais bien parce qu'ils ont une manière de vivre, qui selon eux, ne permet pas de maintenir les lieux propres. La propreté, c'est l'ordre et donc la beauté. Ce qui est sale relève d'une non-éducation, d'un non savoir vivre comparée à la culture urbaine des gens plus aisés. Au fond, ce qui est sale est une position statutaire basse qui ne donne pas accès à ce mode de vie pris en référent. Là aussi s'exprime donc l'asymétrie entre les soignants et les patients. Je serai même tenter de parler de pouvoir asymétrique car par de telles injonctions à mettre en ordre ce qui est *déjà* en ordre pour les patients, les soignants placent les malades et leur famille dans un lieu où on leur rappelle qu'ils ne sont pas chez eux, qu'ils n'ont pas d'espace privé, même dans leur chambre et que surtout ils sont soumis aux règles du service, soumis aux volontés des soignants, y compris celle de leur manquer verbalement de respect. Si bien que le soignant porte alors un masque plutôt hostile aux yeux des patients : il est certes celui qui a le pouvoir de soigner, encore faut-il qu'il le veuille bien. Il est celui que le patient ne doit pas froisser. La soumission est empreinte de peur, celle d'être laissé pour compte sur son lit d'hôpital sans autre recours que d'attendre, faute de pouvoir acheter des soins et des médicaments éventuels. Cet aspect de la relation soignant/soigné mérite d'être affiné notamment en précisant comment les patients et leurs familles développent des stratégies<sup>7</sup> pour s'attirer la sympathie des soignants ou encore pour obtenir des médicaments supplémentaires. Il est difficile de mettre à jour ces manœuvres tacites et bien cachées : elles feront l'objet des prochaines observations.

La condition sociale du patient, son capital financier peuvent ou non ouvrir les portes d'un accès aux soins plus rapides. Ce rapport au pouvoir s'exprime aussi par la rétribution financière d'un acte médical. Cela est toujours fait avec beaucoup de discrétion. Pour « dire merci ». Les enquêtes de terrain nous ont permis d'observer le déroulement de la fin de plusieurs examens médicaux, ce temps suspendu où le médecin rédige son rapport, où l'infirmière stérilise le matériel, où la famille attend le moment propice pour glisser quelques riels aux soignants. Nous avons observé les actes de chacun, les regards échangés, les gestes effectués avant que l'argent ne soit donné. Là encore la difficulté réside dans le fait que ces

---

<sup>5</sup> Reste à savoir si la date de péremption d'un tel produit influence sur son efficacité.

<sup>6</sup> L'emploi de terme lourd de sens en socio-anthropologie mériterait une longue explication que nous ne pouvons développer ici.

<sup>7</sup> S. Zaman dans son ouvrage *Broken limbs, broken lives. Ethnography of a hospital ward in Bangladesh* (2005. Amsterdam : Hat Spinhuis, 249 p.) fournit d'intéressants exemples.

pratiques sont des « secrets ouverts » : tous les acteurs connaissent ces faits mais ils s'effectuent toujours à la dérobée.

Ces pratiques soulèvent plusieurs questions : ne traduisent-elles pas la reconnaissance du savoir faire du professionnel de santé, son pouvoir médical, celui qui sait exécuter un acte technique que seul lui peut accomplir ? N'est-ce pas également une manière de le remercier d'avoir sauvé la vie du patient durant l'acte en lui-même ? Enfin, dire merci, n'est-ce pas aussi une façon de faire plaisir au médecin, de ne pas le froisser pour reprendre une expression utilisée plus haut, de faire qu'il se rappellera du patient (et ce d'autant plus que le montant du bakchich – sera élevé), qu'il en aura donc un « *bon souvenir* » comme le disait l'un des infirmiers ?

Les prochaines enquêtes nous permettront d'aller plus loin en tentant de préciser les enjeux qui se cachent derrière ces pratiques pour chacun des acteurs.

### **Etre infirmier au Cambodge : une identité professionnelle en construction**

En service de pneumologie, tout se passe comme si les soignants devenaient victimes d'un double système : celui de l'Etat qui ne leur donne que de faibles salaires, qui plus est, sont payés avec plus de trois mois de retard ; et celui mis en place par une ONG qui leur permet certes de gagner un peu plus d'argent mais moins que s'ils travaillaient ailleurs et qui leur impose un règlement strict<sup>8</sup>.

Selon Anne Guillou<sup>9</sup> ces faibles salaires sont compensés par l'absentéisme ou encore le vol de médicaments. Mes observations ne peuvent que corroborer cette idée de compensation. Officiellement, bien entendu, ces faits n'existent pas. Mais officieusement, sous des visages imperturbables, le secret est ouvert, connu à la fois des soignants, des responsables hospitaliers et parfois même des patients.

Dans un ouvrage déjà ancien mais encore d'actualité, B. Hours<sup>10</sup> décrivait l'Etat camerounais comme un Etat sorcier en ce sens que le faible investissement étatique dans des questions de santé publique acculait les professionnels de santé à « faire avec ». Comme le dit l'auteur, il ne s'agit pas de faire le procès des services de santé entre ce qui est fait et ce qui devrait être fait mais bien d'analyser ce qui se passe à un niveau local comme une résonance d'une situation plus globale, déjà à un niveau étatique. C'est ce qu'il se passe dans le cadre des hôpitaux publics cambodgiens. Comment travailler sur des questions d'hygiène quand le matériel de stérilisation du matériel est périmé ? Qu'il n'existe pas de solution antiseptique autre que de la lessive pour nettoyer les sols ?

Il serait intéressant de développer une approche historique de la question notamment sur les produits recommandés et utilisés pendant la période coloniale, sous les khmers rouges, durant la période de reconstruction du pays durant laquelle de nombreuses ONG sanitaires étaient présentes. D'un point de vue plus contemporain, il sera intéressant de voir si les produits utilisés à l'Institut Pasteur Cambodge et les techniques d'hygiène sont les mêmes que celles utilisées par une ONG médicale. Enfin, nous nous attacherons également à la manière dont les produits sont choisis et perçus au sein d'un service dans laquelle une ONG est intervenue.

Aux aspects pécuniaires, bien qu'A. Guillou argue que cette question relève moins de stratégies de survie que de l'importance de tenir un rang, du moins pour les médecins (la divergence avec le corps infirmier sera intéressante à analyser) qui pourraient expliquer les pratiques des soignants en matière d'hygiène, les modalités de leur formation entrent aussi en jeu. L'accent placé sur la quantité et non la qualité de la formation des soignants durant la période qui a suivi la chute du régime khmer rouge a permis à d'anciens soignants de parachever leur formation après trois années d'interruption et de proposer une formation accélérée aux personnes intéressées souhaitant intégrer le milieu soignant.

---

<sup>8</sup> Comme l'obligation de présence jusqu'à midi. Dans les autres services des hôpitaux publics, le règlement est le même mais tacitement, les soignants quittent le service entre 10h00 et 10h30.

<sup>9</sup> GUILLOU, A. Y. Juillet 2001. *Les médecins au Cambodge. Entre élite sociale traditionnelle et groupe professionnel moderne sous influence étrangère*. Thèse de Doctorat nouveau régime, Université Paris X Nanterre, 438 p.

<sup>10</sup> HOURS, B. 1985. *L'Etat sorcier. Santé publique et société au Cameroun*. Paris : L'Harmattan, 164 p.

Le faible investissement étatique dans les hôpitaux publics et le peu de soutien apporté aux professionnels de santé concourent à faire de l'identité infirmière une identité en construction où la peur de passer de l'autre côté de la barrière, du côté des malades est prégnante. Ce thème sera largement exploré au cours des missions suivantes. La question de l'identité infirmière n'a, à notre connaissance, jamais été étudiée d'un point de vue socio-anthropologique. Au plus près des patients les infirmiers reçoivent une solide formation en matière d'hygiène hospitalière. Plusieurs rencontres à l'Ecole technique des soins médicaux m'ont permis de rencontrer des enseignants, de prendre connaissance du programme de formation, d'obtenir des mémoires de professionnels de santé postulant au cadre de chef infirmier. Une dizaine de discussions informelles ont été menées auprès de jeunes stagiaires sur leurs motivations à devenir infirmier ou infirmière. Tous auraient voulu suivre des études de médecine. La notion de vocation n'existe pas dans le corps infirmier : ce que décrivent les étudiants se retrouvent chez les infirmiers en poste depuis longtemps peu à avoir réellement voulu porter une blouse blanche. Il y a donc un thème riche à explorer : le suivi de cours à l'Ecole est envisagé ainsi que la rencontre avec des infirmiers/infirmières exerçant depuis quelques années pour pouvoir mettre en balance l'enseignement reçu et leur adaptation aux pratiques hospitalières avec les réalités décrites plus haut.

### **Perspectives**

La poursuite des enquêtes de terrain dans un hôpital public de province lors des deux prochaines missions et de la suivante nous permettront de compléter et de mettre en perspective l'ensemble des thèmes étudiés. Seront privilégiés les thèmes relatifs à l'hygiène et à l'identité infirmière. Dans un avenir plus lointain, il s'agira de mener un travail d'enquêtes dans un centre de santé ainsi que dans une clinique privée.

Enfin, la question de l'inscription locale d'une hygiène dont les normes sont pensées sur un plan international n'a pas du tout été encore abordée. Ce thème, se situant à un niveau macro-sociologique, relève d'une anthropologie du politique et du développement. Le recueil de données ethnographiques focalisées sur la vie des services hospitaliers n'a pas encore permis d'aborder cette question.

### **Liste des publications et communications**

- Janvier 2006 : « La transmission des VIH, VHB et VHC dans les lieux de soins. Dimension socioculturelle de l'hygiène au Cambodge. Objet d'étude et terrain : réciprocity de regards ». Aix-en-Provence. Séminaire de méthodologie.
- Mai 2006. « Approches anthropologiques de l'hygiène hospitalière au Cambodge. De la gestion du risque à l'identité soignante ». Aix-en-Provence. Rencontre doctorale interdisciplinaire.

### **Liste des formations de personnel local**

- Mademoiselle Sodany Ouch a été formée aux techniques d'enquêtes ethnographiques (observations, entretiens).

## **Annexes : Texte (draft) de la communication**

*Approches anthropologiques de l'hygiène hospitalière au Cambodge*

*De la gestion du risque à l'identité soignante*

Aix-en-Provence. Mai 2006.

Céline Amiel

### **I. A propos de l'hygiène...**

Avant d'aller plus avant dans la présentation de ce projet de recherche, il nous faut définir ce qu'est l'hygiène :

L'hygiène est l'ensemble des mesures permettant de prévenir les infections contractées à l'hôpital (infections nosocomiales). Elle fait appel à des mesures collectives et à des mesures individualisées.

1. Les mesures collectives =

- nettoyage et désinfection des locaux
- utilisation d'instruments médicaux stériles pour la réalisation d'un geste invasif (intramusculaire, intraveineuse, ponction lombaire, etc.)

2. Les mesures individualisées sont à prendre au cas par cas : par exemple, isolement d'un patient atteint d'une maladie contagieuse (comme la tuberculose par exemple).

A ces mesures individualisées, qui ici relèvent de la gestion du malade, il faut ajouter les mesures que tout acteur hospitalier, patient et visiteurs peut ou non appliquer.

Par exemple :

- le port des gants par le personnel soignant pour un geste invasif,
- le lavage des mains avant et après un geste invasif, le port du masque par les membres d'une famille qui rend visite (et séjourne souvent) auprès d'un patient atteint d'une maladie transmissible par voie aéroportée.

Et ceci est d'autant plus important qu'une infection nosocomiale, c'est-à-dire une infection contractée dans un lieu de soins peut concerner autant les patients, que la famille ou le personnel soignant.

Cette recherche sur l'hygiène hospitalière se déroule au Cambodge.

### **II. La formation des professionnels de santé et le système hospitalier cambodgien**

#### *2. 1. La formation des professionnels de santé*

Le Cambodge est un pays situé dans le sud-est asiatique, entouré à l'ouest par la Thaïlande, à l'est par le Viet-Nam, au Nord, par le Laos.

L'histoire contemporaine de ce pays a été marquée par le régime Khmers Rouges de 1975 à 1979. Durant ces trois années, la population a été déportée dans les campagnes pour y travailler dans les rizières, les intellectuels ont été torturés puis massacrés, d'autres ont fui le pays. Plus de la moitié de la population cambodgienne a été décimée par la famine, les maladies, l'épuisement ou par assassinat.

En 1979, il ne restait plus que 39 médecins au Cambodge. L'une des priorités dès la chute du régime Khmer rouge a été de restaurer le fonctionnement du système de santé cambodgien.

Ainsi, la période 1980-1989 a été une période de reconstruction et de réhabilitation : des professionnels de santé ont été formés par des enseignements accélérés.

Un exemple :

- Dans les années 80, la formation d'un médecin généraliste durait 6 ans.
- Dans les années 90, 7 ans
- Aujourd'hui, 8 ans.

La faculté de médecine et l'école technique des soins médicaux (qui forme infirmières, sages-femmes, kinésithérapeutes) ré-ouvrent en 1982.

A cela, il faut ajouter la création d'une université de médecine privée à Phnom Penh, l'International University. Cette université a été créée par des médecins et des professeurs retraités. Elle n'accueille pas d'étudiants mais des infirmiers et des médecins assistants qui souhaite devenir médecin. Les enseignements ont lieu les samedis et dimanches soit 16h de cours par semaine pendant 4 ans. Cette formation n'est pas validée par le Ministère de la santé mais par le Ministère de l'Education.

## *2. 2. L'organisation hospitalière au Cambodge*

### *1. Au niveau national donc à l'échelle du pays :*

Les hôpitaux nationaux.

A l'heure actuelle, il y a cinq hôpitaux nationaux dans tous le pays et ils sont à Phnom Penh, dans la capitale. On les appelle "hôpitaux de référence".

Concernant les hôpitaux nationaux, il faut également établir une distinction entre ceux qui reçoivent des aides des ONG et les autres.

L'une des principales difficultés des hôpitaux publics est le sous-financement étatique ce qui se traduit par un manque criant de médicaments, de matériel et par de bas salaires concernant les professionnels de santé.

### *2. Au niveau provincial :*

- hôpitaux de référence dits provinciaux ou de district administratif sanitaire (OD pour operational district).

Le découpage administratif sanitaire ne correspond pas au découpage administratif foncier. C'est-à-dire que lorsque la population d'un district augmente et que la distance entre le village et l'hôpital OD s'accroît, il y a création d'un nouvel hôpital de province.

- centres de santé qui sont classés selon différents critères : lits d'hospitalisation ou non, présence d'un laboratoire ou non. Selon le nombre de la population, les centres de santé couvrent de 2 à 5 communes (à l'intérieur d'un district). Le nombre de professionnels de santé est limité et la présence d'un médecin dans les provinces reculées du pays (Ratanakiri, Mondolkiri) n'est pas garanti.

A ce système hospitalier public, il faut y ajouter les cliniques privées. Les frais d'hospitalisation y sont élevés. L'accès à l'information est difficile.

### 3. A l'échelle d'un service

Chef du service

Vice-chef du service (nombre variable)

Médecins

Médecins assistants

Chef infirmier ou chef de salle

Infirmiers

Ouvriers (kamecors).

1. Ce découpage médecins/médecins assistants est un fruit de l'histoire que je vous ai présenté tout à l'heure :

- une personne a le statut de médecin au bout de 8 ans d'études (aujourd'hui) ;
- le médecin assistant a validé 5 années d'études en faculté de médecine.

2. Concernant la catégorie infirmier :

- il y a les infirmiers diplômés d'état qui ont étudié 3 ans.
- il y a les infirmiers auxiliaires (1 an d'étude) qui ont les mêmes fonctions qu'un infirmier diplômé d'état mais un salaire inférieur.

3. Le chef de salle (qu'on appellerait cadre infirmier en France) ne reçoit pas de formation. Il s'agit bien souvent d'un personnel soignant est apprécié par le directeur de l'hôpital qui le nomme chef de salle d'un service. Il est donc responsable des infirmiers du service.

4. Les ouvriers ou kamecors est une catégorie socio-professionnelle "flottante" c'est-à-dire qu'ils sont contractuels ou semi-contractuels. Ils s'occupent du nettoyage des couloirs, ont parfois le rôle de brancardier, apportent les bouteilles d'oxygène d'un étage à l'autre, d'une chambre de patient à l'autre, apportent également dans le service la nourriture préparée par l'hôpital.

Il s'agit d'une catégorie de personnels non formés ; ils sont identifiés

- soit par l'hôpital lorsque le futur kamecor a un parent travaillant déjà dans l'hôpital.
- soit par le Ministère de la Santé

5. Enfin, la catégorie aide-soignante n'existe pas au Cambodge. Tout ce qui relève de l'hygiène corporelle du malade est pris en charge par la famille du patient. Cette dernière joue un rôle important au sein des lieux de soins (achat des médicaments, des seringues, du sparadrap, nettoyage de la chambre, préparation des repas pour le patient, etc.). Il arrive que certains patients soient abandonnés par la famille qui rémunère alors une personne pour s'occuper du patient.

## **III. L'hygiène en pratique**

### *3.1. Faire beau, faire propre : l'hygiène domestique*

Il apparaît que la notion d'hygiène est bien présente dans les discours et les pratiques. Reste à savoir de quelle hygiène parle-t-on.

La notion d'infection nosocomiale est inconnue de la plupart des soignants cambodgiens et, vu la situation sanitaire du pays, ne constitue pas une priorité du Ministère de la Santé.

Si la notion d'hygiène (anamay) renvoie aux pratiques qui visent à rendre les choses propres (saat) et peut s'appliquer à la vie de tous les jours, la notion d'hygiène hospitalière apparaît bien floue, surtout chez les infirmiers. Il y a là une différence notable de savoirs entre les infirmiers et les médecins.

Les discours autour de l'hygiène ont d'abord trait à une hygiène domestique. Les infirmiers et les médecins parlent avant toute chose de l'état des chambres des patients, de leur lit, de leur vêtements, de la vaisselle non lavée laissée par la famille du patient, des toiles d'araignées au plafond, de la poussière sur le sol, des déchets qui jonchent le sol tout autour du bâtiment. Ils déplorent le manque d'éducation des patients originaires pour la plupart d'entre eux de province qui ne savent pas utiliser les toilettes ou qui ignorent les poubelles disposées dans le couloir.

Le mot *saat* en khmer veut dire à la fois propre et beau : *day saat* par exemple veut dire que les mains sont propres, qu'elles ont déjà été lavées. *Phtea saat* veut dire belle maison : les murs sont fraîchement peints, on voit que le balai est passé régulièrement.

Une infirmière entre dans la chambre d'un patient et lui dit :

*« Il faut mettre les objets nécessaires sur cette table. L'oreiller, la couverture, la moustiquaire et la natte doivent être mis en dehors de la chambre. Il ne faut pas les mettre sur le lit d'à côté : ce n'est pas bon à regarder, à voir ».*

Ces propos sont l'illustration de cette dyade sémantique propreté/beauté qui est au cœur des discours et des pratiques en matière d'hygiène domestique au Cambodge.

### *3.2. L'hygiène hospitalière ou la gestion du risque infectieux*

Concernant l'hygiène hospitalière, d'un point de vue linguistique, il apparaît qu'il n'y a pas de termes pour différencier une maladie transmissible et une maladie contagieuse. Une maladie contagieuse est définie comme une maladie qui peut se transmettre.

Par ailleurs, il faut noter que le mot stérile pour parler du matériel de soins ou d'un lieu se traduit en khmer par l'expression « pas de microbe ». Il n'existe pas de mot khmer pour désigner ce qui est stérile ou pas. De plus, le langage ne fait pas de différence entre propre (*saat*) et stérile (*at mien merok te*). Ce qui est propre est considéré comme stérile, ce qui est stérile ne peut être que propre.

Les gants et les masques sont toujours présentés comme des moyens de protection à la fois pour le professionnel de santé et pour le patient. Cependant, ces moyens de protection sont présentés comme aléatoires.

Certains soignants soulignent la confrontation quotidienne au danger en travaillant à l'hôpital si bien que la plupart des professionnels de santé disent « *faire attention* [prong pro yat] *car on ne voit pas ce qui se passe devant nous* » (infirmiers).

Faire attention renvoie à des discours sur la prévention : « *il ne faut pas oublier devant et derrière* [pleik mok – pleik kraoy] » (infirmier).

La prévention passe par un lavage des mains soigneux après avoir prodigués tous les gestes invasifs ou distribués les médicaments. Ce lavage des mains vise donc à protéger le soignant de contracter la maladie des patients. En service de pneumologie, certains soignants (en particulier ceux ayant une activité de laboratoire) lavent également leur blouse quotidiennement et se douchent avant de rentrer chez eux.

Le soignant tente de se protéger lui-même : les gants et les masques sont en quantité insuffisante. Certains soignants s'achètent leur propre masque pour éviter de contracter la tuberculose. Dans ce service, le personnel soignant n'a aucune obligation de porter un masque : il est demandé aux patients de se couvrir la bouche et le nez dès lors qu'ils discutent avec un tiers. Les patients ne respectant pas toujours cette consigne, certains infirmiers (aucun médecins) ont leur propre réserve de masque.

*« Le seul moyen de me protéger, c'est ma tête : il faut faire attention. Le Ministère de la Santé n'a pas d'assurance pour le corps médical. Si je me blesse, si j'attrape le sida en travaillant, le Ministère de la Santé n'a pas les moyens pour financer le corps médical qui a un risque. Quand on est malade, on doit payer nous-même. C'est la famille qui assure » (médecin).*

*« Les gants sont insuffisants. Normalement, il faudrait une paire de gant pour un patient mais là, les gants sont insuffisants. Il y a un risque, oui. Je peux me piquer et attraper le sida. [silence. Des larmes roulent sur ses joues]. Il y a un risque à prendre pour nourrir sa famille » (infirmière).*

Ces témoignages nous renvoient à la précarité dans laquelle les professionnels de santé cambodgiens exercent leur profession. Gérer le risque infectieux revient à gérer le risque qu'ils encourent pour leur propre existence alors que les aides matérielles étatiques sont inexistantes en cas d'exposition au risque.

*« Ce travail [de stériliser le matériel de bronchoscopie], certains infirmiers ne veulent pas le faire car il faut stériliser les objets tous les jours. Il y a un risque d'attraper la maladie du patient et ce n'est pas bien payé » (infirmière).*

Au quotidien, ces professionnels de santé ont sous leurs yeux des patients qu'une hospitalisation prolongée paupérise. Les patients de l'hôpital public guérissent rarement : quand ils ne décident pas de rentrer chez eux lassés par une hospitalisation qui s'éternise, ils décèdent à l'hôpital.

Derrière la problématique d'une exposition au risque, se profile la question de l'identité soignante.

#### **IV. Etre infirmier au Cambodge**

Dans le contexte cambodgien où les motivations professionnelles répondent plus à des motivations financières qu'à une vocation, que signifie être infirmier ou infirmière au Cambodge ? Qu'est-ce qui participe à la construction de leur identité professionnelle ?

Dans deux services d'un hôpital public de la capitale, la majorité des infirmiers avaient entre 40 et 50 ans : leur choix de devenir infirmier a souvent parfois été le fruit de circonstances (militaire formé en 6 mois à la pratique des injections, formation rapide en un an qui permet d'obtenir un certificat, obtention du concours d'entrée au détriment d'un autre qui les aurait plus intéressé). Quand aux étudiants infirmiers, deux sur trois auraient souhaité étudier la médecine ; pour des raisons financières, ils se sont tournés vers les études d'infirmier.

Tous les infirmiers déjà en poste soulignent le montant des salaires qui leur permettent à peine de subvenir à leurs besoins.

Au sein des hôpitaux publics, ils assurent les soins minimums sans vraiment se préoccuper de l'ensemble des actes qui leur incombent. Dans les textes et les protocoles, il apparaît que les actes

d'hygiène incombent aux infirmiers. Mais les prises de température et de tension, les poses de perfusion et les injections sont les seuls actes que les infirmiers accomplissent. Leur rôle voudrait qu'ils s'occupent également de nettoyer les chambres des patients. Jamais je n'ai vu un infirmier ou une infirmière s'en occuper : ces derniers demandaient haut et fort, souvent de manière agressive d'ailleurs, aux familles de nettoyer les chambres, de ranger les affaires. Les infirmiers ne s'attachent qu'à des actes techniques, constitutifs de leur identité professionnelle, actes que seul une blouse blanche peut accomplir en tant que professionnel de santé.

Il s'agit là d'actes nobles que le nettoyage des chambres pourrait entacher. Ceci n'est pas sans rappeler comment la catégorie d'aide-soignante a été créée en France par la loi du 8 avril 1946. Cette loi lie pour la première fois le métier d'infirmière à la possession d'un diplôme d'Etat. Dès lors, des mesures sont prises pour reclasser le reste du personnel soignant avec, en particulier, la création, en 1949, d'un grade intermédiaire entre soignantes et servantes, entre infirmières et agents de service hospitaliers (A.S.H.), celui d'aide-soignante. Ces dernières sont chargées de donner, selon un décret de 1988, des soins d'hygiène générale à l'exclusion des soins médicaux. En France, se sont elles qui sont en charge des actes de nursing et du nettoyage de l'environnement proche du malade (lit, table, etc.). Au Cambodge, je le disais, cette catégorie d'aide-soignante n'existe pas et si certains actes devraient relever du travail infirmier selon le règlement du service, il n'en ait rien. La famille se doit de s'occuper de l'hygiène corporelle du patient mais aussi de celle de son environnement.

Les infirmiers exercent à ce propos leur pouvoir de coercition à l'égard des familles des patients passant de chambre en chambre, n'hésitant pas à ordonner aux familles de mieux ranger la pièce, de nettoyer les toilettes, le lavabo ou encore le miroir.

Dans d'autres structures, cliniques privées ou hôpitaux semi-privés dans lesquels les salaires des infirmiers avoisinent les 300 dollars mensuels contre 45 en hôpital public, les actes infirmiers seraient tout autres. Le montant des salaires semble dicter les comportements professionnels :

*« Le personnel, il fait seulement pour remplir l'heure de travail. Il travaille en attendant l'heure de sortir. Il travaille pour travailler. Il est paresseux. C'est à cause des bas salaires... Ils ne pensent pas à la propreté mais à l'argent » (adjoint chef de salle).*

### **Quelques mots pour conclure...**

Nous venons de voir comment la gestion de l'hygiène domestique revient à la famille et nous avons vu tout à l'heure comment certains actes qui relèvent d'une hygiène hospitalière stricto-sensus cherchent plus à protéger le soignant que le patient.

Le faible investissement étatique dans les hôpitaux publics et le peu de soutien apporté aux professionnels de santé concourent à faire de l'identité infirmière une identité fragile où la peur de passer de l'autre côté de la barrière, du côté des malades est prégnante.

Les infirmiers considèrent leur métier comme alimentaire et leur poste en milieu public comme une garantie d'obtenir une prime de retraite le moment venu. Victimes d'un système qui n'offre aucune sécurité matérielle, les soignants dans l'exercice de leur profession pensent avant tout à préserver leur vie que la contraction d'une pathologie pourrait fatalement perturber.