

Séminaire de travail

▶ *Essais d'intervention et méthodes quasi expérimentales en santé publique. Intérêts et limites pour la recherche sur le VIH/sida et les hépatites virales* ◀

Paris, 16 et 17 janvier 2008

FIAP Jean Monnet
30 rue Cabanis - 75014 Paris
Tél 33(0)1 43 13 17 00

SOMMAIRE

Conférences

<u>Thierry Mertens</u> : <i>Le concept d'essai d'intervention communautaire</i>	5
<u>Thomas Coates</u> : <i>Trials in the prevention of sexual HIV transmission</i>	7
<u>Ron Gray</u> : <i>Intervention trials for sexually transmitted infections in developing countries</i>	9

Session sexualité 1 (stratégies)

<u>Jeffrey Fisher</u> : <i>Evaluation of interventions targeting seropositive subjects for preventing HIV transmission</i>	11
<u>John Santelli</u> : <i>Evaluation of ABC and Abstinence-Only Education : Program and Policy Perspectives</i>	13
<u>Annabel Desgrées du Loû</u> : <i>Evaluating the impact of STIs and HIV preventive interventions targeting men who have sex with men in Senegal – Project ELIHoS, ANRS 12139</i>	15

Session sexualité 2 (outils)

<u>Bertran Auvert</u> : <i>Evaluation of circumcision at community level in South Africa</i>	17
<u>Nancy Padian</u> : <i>Methodological challenges in a randomized controlled trial of diaphragms and gel to prevent HIV (the MIRA trial)</i>	19
<u>Arnaud Fontanet</u> : <i>Protection against sexually transmitted diseases by granting sex workers in Thailand the choice of using the male or female condom : results from a randomized controlled trial.</i>	21

Session dépistage et prise en charge 1

<u>Frédéric Sahajian</u> : <i>Dépistage des hépatites B et C chez les populations précaires en France : évaluation opérationnelle et comparaison de deux stratégies d'intervention dans les foyers d'hébergement de la région lyonnaise</i>	23
<u>François Dabis</u> : <i>The public health impact of couple-oriented HIV counselling within low to medium HIV prevalence countries</i>	25
<u>Philippe Bocquier</u> : <i>Evaluation de l'impact du soutien nutritionnel intégré pour les patients sous traitement antirétroviral au Bénin</i>	27

Conférence

<u>Helen Weiss</u> : <i>Statistical aspects of intervention trials for HIV prevention</i>	29
---	----

Session dépistage et prise en charge 2

<u>Christian Pradier</u> : <i>Counselling interventions can improve adherence to highly active antiretroviral therapy : results of a French prospective controlled study</i>	31
<u>Christian Laurent</u> : <i>Décentralisation de l'accès au traitement antirétroviral en Afrique : évaluation de la prise en charge des patients dans des hôpitaux de district ruraux selon une approche de santé publique - essai Stratall ANRS 12110</i>	33
<u>Joanne Otis</u> : <i>Prévention de la transmission sexuelle du VIH au cours de la prise en charge des séropositifs</i>	35

Session prévention des hépatites chez les usagers de drogues

<u>Ambros Uchtenhagen</u> : <i>Lessons from the Swiss Heroin Trials</i>	37
<u>Christian Haasen</u> : <i>Heroin-assisted treatment for opioid dependence : a randomised, controlled trial</i>	39
<u>Patrizia Carrieri</u> : <i>Impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville sur les pratiques à risque de transmission du VHC (étude Méthaville)</i>	41

Le concept d'essai d'intervention communautaire

Thierry Mertens, OMS, Genève

En 1989, le Programme Mondial du SIDA de l'OMS organisait une consultation afin d'examiner les données sur l'interaction entre les infections sexuellement transmises (IST) et l'infection au VIH ainsi que de faire des recommandations. A cette occasion je présentais le travail réalisé avec deux collègues (R. Hayes et P. Smith) dans lequel nous proposons une approche d'essai randomisé non pas au niveau individuel mais au niveau communautaire.

Plusieurs communautés, définies notamment sur des critères géographiques, étaient choisies et assignées au hasard à deux groupes: un groupe où le traitement des IST était renforcé selon une approche systémique de soins de santé primaires et l'autre groupe où le traitement des IST était fait selon la routine habituelle.

Cette approche a été avancée afin de tester l'efficacité du traitement des IST en évitant certains écueils et certaines sources de biais des études strictement "observationnelles" qui avaient été conduites auparavant et qui suggéraient qu'une association existait entre les IST et l'infection au VIH. Cependant l'existence d'une telle association pouvait être expliquée par d'autres facteurs, dits de confusion.

Lors de mon intervention, je me propose de revenir sur l'expérience accumulée et sur les racines historiques de tels essais. Une partie de cette discussion sera faite à la lumière d'expériences antérieures (p.ex. les études quasi-expérimentales des années 1970-1980 des maladies cardiovasculaires ou des programmes de fluorisation) et des études des années 1990 et 2000 (p.ex. prévention collective comme les études COMMIT ou RIPPLE).

Les critères de définition de "communauté", la randomisation, les difficultés d'interprétation, la puissance statistique requise pour détecter certains effets complexes, l'importance de différents contextes et "bruits de fonds", les niveaux d'analyse et les méthodes d'enquête répétées (cohortes ou transversales), la nécessité des modèles conceptuels de changements au niveau communautaire, ainsi que la logistique et les financements seront évoqués.

Trials in the prevention of sexual HIV transmission

Thomas J. Coates PhD, Michael and Sue Steinberg, Professor of Global AIDS Research, David Geffen School of Medicine University of California, Los Angeles

The science and practice of HIV prevention must move toward understanding how to bring about and maintain population-wide reductions in HIV incidence and prevalence. The recently completed clinical trials of the HIV preventive impact of male circumcision in South Africa, Uganda, and Kenya generated concerns from certain sectors that the trial results should not be considered in isolation, and that any effective HIV preventive intervention will need to combine these so-called biomedical prevention strategies with a variety of other modalities.

This presentation will articulate that position and take further, demonstrating that the advent of newly proven technologies invite opportunities to reinvigorate HIV prevention generally. Further, we will present the position that the distinction between “biomedical” and other forms of prevention (e.g., behavioral, social, structural) is an artificial one and that effective population-level HIV prevention requires approaches that combine behavioral, social, and technological strategies with approaches that address the background factors of inequities based on gender, socioeconomic status, sexual orientation, age and a variety of other factors. HIV prevention, to be effective, must always occur in a context of community involvement and effective scale-up.

A second theme will be the need to understand the behavioral contribution and impact of innovations in HIV prevention and care. Most forms of HIV prevention require ongoing behavior in order to be effective. Clinical trials, of course, try to achieve proof of concept, and so every effort is made to ensure adherence. Adherence to treatment for symptomatic individuals is difficult enough, but encouraging adherence to preventive measures may be even more difficult. Adherence science needs to expand beyond these boundaries, think more broadly about motivational strategies, and especially how they can apply to large populations so that prevention technologies might have a chance of working when implemented. Risk compensation also deserves attention, as any advances in reducing HIV infections could be undone by compensatory increases in risk behavior.

The third theme is that it is essential to **fit behavioral science to HIV prevention needs**. HIV behavioral science falls into one of three categories: behavioral epidemiology, descriptive observational studies of change over time along with correlates of those changes, and randomized controlled trials (typically of individual or small group interventions). We will recommend highly that agencies funding behavioral research prioritize behavioral epidemiological and observational studies of entire communities and populations ahead of small-scale intervention studies, especially those using behavioral endpoints. Randomized controlled trials of interventions have focused almost exclusively on individual change, and scale-up of these kinds of interventions to achieve epidemic impact is likely impossible. We will recommend strongly that small-scale studies of individual- or group-level interventions be replaced by observational (epidemiological, behavioral, policy level) studies of whole communities and by investigations using randomization of entire communities so that epidemic impact of interventions can be fashioned, evaluated, and disseminated. Examples of such studies will be articulated.

Intervention trials for sexually transmitted infections in developing countries

Ron Gray, *Johns Hopkins University, Baltimore*

Numerous observational studies suggest that bacterial and viral STDs and bacterial vaginosis may be cofactors for HIV acquisition and transmission. The evidence is strongest for infections causing genital ulcer disease (GUD), particularly herpes simplex virus type 2 (HSV-2), which cause disruption of the mucosal barrier increasing infectivity and susceptibility. Biological evidence indicates that ulcerative or inflammatory STDs increase HIV shedding in the genital tract and thus potentially increase infectivity. In addition, HSV-2 causes an up-regulation of HIV viral load which also could increase infectivity. Trials of HSV suppression showed reduced genital tract HIV shedding. In addition, maternal STDs during pregnancy and chorioamnionitis have been associated with increased maternal-to-infant HIV transmission (MTCT). There is, therefore, persuasive evidence that STDs contribute to HIV transmission and acquisition. However, since these STDs and HIV are transmitted sexually, it is impossible to exclude the possibility of confounding by correlated sexual behaviors in observational studies, necessitating the conduct of randomized trials.

The primary question of relevance to HIV prevention is whether control of STIs can reduce HIV incidence at a population level. Several randomized trials of bacterial STD control have now addressed this issue. A community randomized trial of STI control in Mwanza Tanzania, (1995) reported a significantly lower (by 38%) HIV incidence with syndromic management of STDs and health education. However, a community randomized trial of presumptive (mass) treatment of bacterial STDs in Rakai, Uganda, (1999) failed to demonstrate an impact on adult HIV incidence; a nested study which assessed mothers and infants demonstrated no effect of STI control during pregnancy on MTCT or on maternal HIV acquisition, despite significant reductions in maternal and infant STDs. Another individually randomized trial of antibiotic treatment during pregnancy also showed no effect on MTCT. Two additional community randomized trials which used syndromic management of STIs, conducted in Masaka, Uganda, (2003) and in Manicaland, Zimbabwe, (2007) also failed to demonstrate an impact on adult HIV incidence. In addition, an individually randomized trial of presumptive antibiotic treatment in commercial sex workers in Nairobi (2005) observed reductions in STIs, but no effect on HIV incidence. One trial of HSV-2 suppressive therapy in Mwanza, Tanzania, (2007) reported no effect on HIV acquisition. In summary, 7 out of 8 trials of STI control have had negative results with respect to reducing HIV incidence in adults (5 trials) or MTCT (2 trials).

The reasons for the negative results from these STI control trials are complex and somewhat speculative. However, it would appear from empirical evidence and from modeling, STI cofactors may play only a minor role in HIV transmission at a population level (i.e., low attributable risk), and that the main factors driving the epidemic are HIV viral load. The latter may play a particularly important role in rapidly emerging HIV epidemics, given the proportion of recently infected individuals whose viral load is high during acute HIV infection.

Evaluation of interventions targeting seropositive subjects for preventing HIV transmission

Jeffrey D. Fisher, Ph.D., Center for Health, Intervention and Prevention University of Connecticut, U.S.A.

This presentation will describe a ten year U.S. NIMH funded international program of research which has involved theory-based HIV prevention interventions to help seropositives (people living with HIV/AIDS) to practice HIV preventive behavior. Historically, most HIV prevention interventions worldwide have involved targeting people presumed to be seronegative, with the goal of preventing them from becoming infected with HIV. In recent years, the need for interventions for seropositives has been recognized. Such interventions can both assist with preventing the spread of HIV to seronegatives, and help protect the health of seropositive individuals.

Each study in this program of research involves *elicitation*, *intervention*, and *evaluation/outcome* research phases. The elicitation phase of work involves qualitative and quantitative research to help understand the dynamics of HIV risk behavior in the population of seropositive individuals under study. It also involves interviews and focus groups with those who will deliver the intervention (e.g., health care providers, HIV counselors) to better understand how to best fit the intervention into the ecology within which it will be delivered (e.g., a health care clinic), so that it will be congenial for providers to deliver. Focus groups and interviews are also conducted with individuals who will receive the intervention (PLWHA) to understand how to deliver the intervention so that it will be best received by intervention recipients.

Following the elicitation research, and informed by it, a population-specific, theory-based prevention for positives intervention is developed. Our interventions are based on the Information-Motivation-Behavioral Skills model of HIV risk and preventive behavior (Fisher & Fisher, 1992), and involve motivational interviewing as an intervention delivery system. Each intervention is pilot tested in the population at focus and refined as necessary. The next phase of the research involves *intervention implementation*. This is followed by rigorous *evaluation/outcome* research.

The initial study in this program of research on prevention for positives was conducted in Connecticut, U.S.A. Health care providers in the experimental condition hospital were taught how to deliver the theory-based intervention to their HIV infected patients. In a comparable hospital with similar patients, control condition providers practiced the standard-of-care with respect to prevention for positives (occasional ad hoc conversations about prevention, which were not theory based). In the experimental condition hospital, interventions occurred at each patient visit, approximately every three months. In the control condition hospital patient visits occurred at the same intervals, and the standard of care was maintained. After eighteen months of interventions, results indicated that HIV positive patients at the experimental hospital who received the prevention for positives intervention had significantly reduced their HIV risk behavior, while patients in the standard of care control condition had increased their risk behavior.

The second study in our research program was a pilot study in Durban, South Africa, in which the U.S. protocol was extensively modified to fit the HIV risk dynamics and the health care system of South Africa. Again, patients in the prevention for positives experimental intervention condition significantly reduced their risk behavior, and those in the standard of care control condition evidenced increased risk behavior. Based on

this pilot study, we were funded by NIMH for a large-scale randomized control study of our prevention for positives intervention at sixteen primary care clinics (8 experimental, 8 control) in the context of the South African antiretroviral rollout. This study is currently in the elicitation research phase.

In addition to the research described above, our prevention for positives project (called the Options Project) is being disseminated in the U.S. and other countries.

Evaluation of ABC and Abstinence-Only Education: Program and Policy Perspectives

John Santelli, MD, MPH, Columbia University, New York City

Abstinence-until-marriage (sometimes referred to as “risk avoidance”) has emerged as a primary policy goal by the United States government in efforts to promote adolescent sexual and reproductive health – both domestically and globally. While the choice to abstain from sexual intercourse may be a healthy personal choice, government promotion of sexual abstinence as a public health goal raises serious concerns, particularly when abstinence is provided as a sole option. All of the mainstream professional organizations in the US which promote adolescent health have recently issued statements questioning the scientific and ethical basis for programs and policies that promote exclusively abstinence-until-marriage while purposively excluding other means to prevent HIV, STDs, and unintended pregnancy. This paper will review the origins of abstinence-only educational (AOE) programs in the US and their recent global dissemination via US foreign aid policies.

From a program perspective, recent evaluations of these programs provide important new evidence on program efficacy. A well-designed evaluation of four model AOE curricula involving multiyear follow up found no evidence that such programs delay initiation of sexual intercourse or improved any other behaviors. Likewise, two systematic, peer-reviewed assessments published in 2007, which contrasted AOE with comprehensive sexuality education or “abstinence plus” curricula, reveal the failure of AOE programs to change key adolescent sexual behaviors. By contrast, many evaluations of comprehensive and abstinence plus curricula demonstrate a delay initiation of intercourse and improvements in a variety of other risk reduction behaviors. Evaluating AOE from a policy perspective raises additional scientific and ethical issues. The goal of abstinence-until-marriage is inconsistency with the demographic realities around the globe: an earlier age at first sex and a rising age at first marriage. AOE programs withhold life-saving information from youth and are insensitive and unresponsive to sexually active and non-heterosexual youth. Underlying ideological assumptions of abstinence policies and programs are often at odds with current scientific consensus. Support for AOE programs rely on an alchemy of pseudoscience and religious conviction. Thus, AOE curricula demonstrate considerable problems with scientific and medical accuracy. Particularly pernicious are distortions of information about condom efficacy. As such, these programs and policies violate the human right to accurate health information.

Beyond abstinence, health policy for youth has been increasingly framed within the trilogy of “ABC”, i.e., abstinence, be faithful, and condoms. Abstinence is – at best – a short term solution and does not prepare adolescents for adulthood. A focus on marriage and monogamy (be faithful) obscures the more important risks of multiple sexual partners, particularly concurrency, which is critical to HIV transmission. Nor is marriage free from HIV risk; globally, early marriage of young women to older, sexual-experienced men carries significant risk. A young bride’s primary risk of HIV infection is often sexual intercourse with her husband. Condoms are effective if used consistently and correctly but use remains low in many countries and prevention fatigue creates a need to reinvigorate condom use.

Effective and ethical approaches to preventing HIV among youth demand science-based policies. On an individual level, we need education that supports risk reduction via openness about sexuality and multiple partnerships, in addition to access to circumcision and condoms. On a policy level, political leadership is needed to support science-based policies and programs and resist ideological misadventures.

Evaluating the impact of STIs and HIV preventive interventions targeting men who have sex with men in Senegal – Project ELIHoS, ANRS 12139

A. Desgrées du Loû, IRD, France, A Wade, PNLS, Senegal, S Mboup, CHU Le Dantec, Senegal

In sub-Saharan Africa, where heterosexual transmission is the major HIV transmission channel, and where the role of sexual intercourses among men seems to be less important, research on homosexuality is scarce and neglected. Thanks to an ANRS contract (1282), an epidemiological survey was conducted in 2004 among 463 men having sex with men (MSM) in Senegal. This survey revealed a high HIV prevalence : 21.5% (Wade *et al.*, 2005). The complementary behavioral study showed that half of anal intercourses were unprotected, and it also revealed a high degree of bisexuality among most of MSM respondents (94.1% of respondents declared having female partners). The Senegalese government and the health responsables concluded from the 2004 study that not giving MSM access to health care could compromise all the efforts achieved so far in Senegal in combating HIV. Consecutively, interventions targeting MSM were developed, despite the fact that homosexuality is forbidden in Senegal.

At the beginning of 2005 we identified three on-going interventions targeting MSM in Senegal:

- an access to health care program for STIs and for HIV in devoluted health centers (with health workers specially trained to care for MSM),
- a campaign to raise awareness to sexual risk, targeted on risks among MSM
- an appeal in defence of MSM targeting decision makers.

The study carried out in 2007-2008 has a triple objective :

- measure the evolution of HIV and STIs prevalence among MSM, a high risk population;
- assess the impact of the three HIV preventive operations targeting MSM conducted in Senegal in order to estimate the efficiency as well as weaknesses of these programs and to improve them;
- improve understanding of obstacles to developing preventive behavior among the MSM population.

This multidisciplinary cross-study involves medical doctors, social workers, demographers, sociologists, anthropologists and biologists working together with peer MSM leaders. This collaboration is essential for the feasibility of a study among MSM, a sociologically vulnerable and highly wary population.

The study is carried out at three sites: Dakar, the capital city, Mbour/Thiès, a seaside tourist area, and Saint-Louis, a medium-sized town in the northern part of the country. It includes both a quantitative and a qualitative component.

The quantitative part focuses on collecting sociodemographic, behavioral and biomedical data based on a face-to-face close-ended standardized questionnaire submitted to 500 MSM recruited through the *snowball* referral method. Participants are offered to undergo a clinical examination and to provide blood and urine samples to be tested for STIs and HIV. The biological and behavioral indicators are compared to those collected during the 2004 survey. In the 2007 questionnaire, respondents are asked if they participated the 2004 survey.

The qualitative part involves collecting two types of data: observation on MSM environments and on organization of prevention campaigns on the one hand, and in-depth individual interviews among MSM, opinion leaders, key informants, and female sexual partners of MSM on the other hand. Around forty interviews are scheduled among MSM, distributed in four groups :

- MSM having participated the previous survey, having been HIV tested and HIV-infected (10)
- MSM having participated the previous survey, having been HIV tested and HIV-negative (10)
- MSM having participated the previous survey and who refused to be HIV-tested (10)
- MSM who did not participate the previous survey (10)

The study should highlight the elements leading to success or blockage of interventions targeting MSM, and to understand risk or, on the contrary, risk avoiding behaviors developed by MSM.

At each stage of the research work, the highest attention is given to ensuring confidentiality of the collected data as well as respondents' anonymity.

Calendar : in January 2008, the survey is terminating. Analysis of data and writing of reports and papers are scheduled on 2008.

Reference for the 2004 survey :

Wade AS, Kane CT, Diallo PAN, Diop AK, Gueye K, Mboup S, Ndoye I, Lagarde E. HIV infection and sexually transmitted infections among men who have sex with men in Senegal. AIDS 2005,19(18):2133-2140.

Evaluation of circumcision at community level in South Africa (ANRS 12126)

Bertran Auvert, INSERM, Saint-Maurice

A randomized, controlled trial (ANRS 1265) conducted in Orange Farm (South Africa) has demonstrated that male circumcision (MC) can reduce the risk of HIV acquisition by more than 50% among young men. This result has been confirmed by two similar studies conducted in Uganda and in Kenya.

Giving these findings, the next logical step is to demonstrate whether or not MC can be used as an effective public health prevention tool that will have an impact on HIV in populations as well as among individuals.

This research study aims to establish a MC intervention in the community where the first randomized controlled trial of the impact of MC on men's risk of acquiring HIV infection was carried out in order to evaluate its impact on:

- a. knowledge, attitudes and practice regarding MC
- b. existing means of prevention (sexual behavior change, condom use, STI treatment-seeking behavior and VCT (voluntary counseling and testing) attendance)
- c. the spread of HIV and HSV-2

This research will be carried out over a period of 60 months and will have three major components: (1) the delivery of the intervention, (2) quantitative studies (cross-sectional surveys), and (3) qualitative studies.

Methodological challenges in a randomized controlled trial of diaphragms and gel to prevent HIV (the MIRA trial)

Nancy S. Padian, UCSF, San Francisco,

MIRA was an open-label RCT of the effect of providing All-flex[®] latex diaphragm, Replens[®] lubricant gel and condoms compared to condoms alone on HIV acquisition. Approximately 5000 women from Zimbabwe and South Africa participated. The trial found no additional protective benefit against HIV infection from providing the diaphragm plus lubricant in the intervention arm, compared to a comprehensive HIV prevention program (condom promotion, voluntary counseling and testing, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections) offered to women in both arms of the trial. The relative hazard of HIV acquisition for women in the intervention arm, compared to women in the control arm was 1.05 (95% CI: 0.84, 1.32).

Unfortunately, our findings have added to the growing body of HIV prevention trials that have failed to demonstrate a protective effect on acquisition. A major challenge in most of these studies is the ability to detect effectiveness from interventions postulated to have modest levels of effect. Common methodological issues include adherence and how it is measured, interpretation of results from multi-component interventions, consideration of the intensity of other prevention activities, and the nature of the control group. The prevention package we offered far exceeds what is normally available or what can be probably be sustained beyond the course of the study. Perhaps as a result, we were unable to examine whether diaphragms were better than nothing, a question with critical public health significance.

Reference

Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, Chipato T, de Bruyn G, Blanchard K, Shiboski S, Montgomery ET, Fancher H, Chang H, Rosenblum M, van der Laan M, Jewell N, McIntyre J, the MIRA Team. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomized controlled trial. *The Lancet*, 2007 370(9583): 251-261.

Protection against sexually transmitted diseases by granting sex workers in Thailand the choice of using the male or female condom : results from a randomized controlled trial.

Arnaud Fontanet, Institut Pasteur, Paris

Background: The male condom is the most effective barrier method available for protection against sexually transmitted diseases (STDs), including HIV infection. There is an urgent need to develop and evaluate other prevention methods, such as the female condom. This study estimated the additional protection against STDs offered to sex workers by giving them the option of using the female condom when clients refused to use a male condom.

Methods: Sex establishments in four cities in Thailand were randomized into two study groups: one in which sex workers were instructed to use male condoms consistently (male condom group); and one in which sex workers had the option of using the female condom if clients refused or were not able to use male condoms (male/female condom group). The proportion of unprotected sexual acts (defined as sexual acts in which condoms were not used, tore, or slipped in or out) and incidence rate of STDs (gonorrhoea, chlamydial infection, trichomoniasis and genital ulcer disease) were measured over a 24-week period and compared between the two study groups.

Findings: Results are available from 34 sex establishments (249 women) in the male/female condom group, and 37 sex establishments (255 women) in the male condom group. There was a 17% reduction in the proportion of unprotected sexual acts in the male/female group when compared to the male condom group (5.9 versus 7.1%, respectively, $P = 0.16$). Female condom use was sustained over the entire study period. There was also a 24% reduction in the weighted geometric mean incidence rate of STDs in the sex establishments of the male/female condom group compared to the male condom group (2.81 versus 3.69 per 100 person-weeks, $P = 0.18$).

Interpretation: The replacement of male condoms by female condoms in a proportion of sexual acts in the male/female condom group was accompanied by non-significant reductions in the proportion of unprotected sexual acts and in the incidence rate of STDs in the women of the male/female condom group. Special attention should be paid to a potential risk of slippage of the female condom in inexperienced users.

Ref : Fontanet A., Saba J, Chandelying V, et al. [AIDS](#). 1998;12:1851-9.

Dépistage des hépatites B et C chez les populations précaires en France : évaluation opérationnelle et comparaison de deux stratégies d'intervention dans les foyers d'hébergement de la région lyonnaise

Frédéric Sahajian, Université Rockefeller, Lyon

Objectif : Après information collective puis individuelle des résidents des foyers, proposition conjointe d'un examen périodique de santé (EPS) et de tests de dépistage des hépatites virales B et C (HV B C), réalisés soit au Centre d'Examens de Santé (CES) de l'Assurance Maladie après orientation (stratégie 1) soit sur place (stratégie 2). Evaluation opérationnelle, économique et comparaison du taux de réalisation de l'EPS et des tests ainsi que la prise en charge des cas positifs obtenus dans chaque stratégie.

Situation du sujet : En France, si l'accès aux soins des plus démunis a été amélioré par la loi de 1998 contre l'exclusion, leur accès à la prévention reste limité. Or, dans cette population, la prévalence élevée de certaines affections transmissibles dont les HV impose de développer la prévention et l'accessibilité au dépistage, afin d'en limiter la transmission. En 2003, dans une étude chez les bénéficiaires de la CMU consultant des CES, l'INVS estimait la prévalence de l'Ag Hbs et des Ac anti-VHC à respectivement 2,1% et 2,65%. Parallèlement, un dépistage du VHC réalisée par l'ADHEC auprès des populations précaires consultant des centres de santé de la région lyonnaise rapportait une prévalence des Ac anti-VHC de 4,7% ; cependant, faute de temps pour aborder la prévention dans le cadre d'une consultation de soins, les médecins n'ont pu proposer ce dépistage qu'à un patient sur cinq. Cette action révélait la nécessité d'organiser auprès des plus démunis une action d'information et d'incitation au dépistage, afin que les sujets à risque, puissent efficacement être identifiés puis dépistés notamment dans les structures de soins auxquelles certains d'entre eux ont recours.

Problématique : Aujourd'hui, en France, l'organisation du dépistage des HV B et C semble inadapté aux populations précaires. Ce dépistage paraît insuffisamment proposé dans des différentes structures de soins, dont on sait qu'elles n'accueillent qu'une partie de ces populations et qu'elle n'aborde que très rarement la prévention. Bien que proposé par les CES ce dépistage touche peu les sujets les plus démunis (migrants, personnes isolées, personnes sans emploi). Il semble donc souhaitable d'informer largement cette population et surtout de faciliter l'accès au dépistage des sujets à risque, en intervenant au plus près d'eux (dans les foyers d'hébergement) et en amont des structures de soins, comme pour la tuberculose grâce au «camion radio mobile». A notre connaissance, aucune évaluation opérationnelle d'une action de prévention des HV n'a été réalisée dans ces foyers. Une telle intervention associant information et incitation au dépistage pourrait augmenter l'identification des sujets à risque, l'accessibilité, l'acceptabilité et la couverture du dépistage, mais également optimiser la prise en charge des cas positifs dépistés et ainsi avoir un impact important en termes de santé publique.

Méthodes : Evaluation de deux stratégies de prévention des HV B et C, intégrées dans une action préventive plus large (EPS proposé par le CES) en référence à l'absence d'intervention (S0) :

- Stratégie S1 : information collective, entretien individuel de prévention, orientation pour EPS et dépistage vers le CES, proposition de dépistage, rendu des résultats et prise en charge des cas positifs organisée depuis le CES en lien avec le médecin traitant ou à défaut avec le Pôle de Référence VHC.

- Stratégie S2 : information collective, entretien individuel de prévention et réalisation de l'EPS et du dépistage au foyer (équipe médicale mobile), proposition de dépistage, rendu des résultats et prise en charge des cas positifs organisée depuis le foyer en lien avec le médecin traitant ou à défaut avec le Pôle de Référence VHC.

Le recueil de données sur les facteurs socio-démographiques, de précarité et de risque d'HV B et C, les résultats des tests et du suivi médical seront réalisés selon la procédure utilisée en routine au CES.

Les analyses comparatives des stratégies S1 et S2 en référence à S0 d'une part et de S1 par rapport à S2 d'autre part seront réalisées. Elle portera sur l'impact, l'accessibilité, l'acceptabilité, les taux de couverture et de réalisation du dépistage, le taux de prise en charge des cas positifs, le coût par cas dépisté et par cas positif dépisté.

Echéancier : Phase de préparation : 3 mois. Intervention : 18 mois. Analyse des résultats et rédaction du rapport : 3 mois.

Résultats attendus : Adhésion des résidents à l'information collective et individuelle, à l'EPS, au dépistage et à la prise en charge médicale proposée aux cas positifs. Meilleur taux de réalisation de l'EPS et du dépistage en cas de stratégie 1 et 2 en référence à l'absence d'intervention. Mise en évidence d'une stratégie dont le coût par cas positif dépisté est le plus faible.

The public health impact of couple-oriented HIV counselling within low to medium HIV prevalence countries

Orne-Gliemann J, Tchendjou P, Desgrées-du-Loû A, Dabis E, for the ANRS 12127 Prenahtest Study Group.

Context

The experience from operational programmes aiming at the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) shows the importance but also the complexity of male involvement, and more generally of a couple approach, in the prevention of vertical and sexual transmission of HIV. Where HIV prevalence is low, the success of PMTCT cannot be limited to the number of paediatric HIV cases averted.

Objectives

To evaluate the feasibility and impact of a prenatal couple-oriented HIV counselling session, on the incidence of partner HIV testing and couple counselling and on the improvement of sexual, reproductive and HIV prevention behaviours, within four low to medium HIV prevalence countries.

Methods

A multi-centre multi-country intervention trial will take place in Yaounde (Cameroon), Pune (Maharashtra province, India), Santo Domingo (Dominican Republic) and Tbilisi (Georgia), within four health centres providing PMTCT services. A feasibility phase currently assesses the feasibility of integrating the intervention of couple-oriented counselling within existing health services, as well as its acceptability among women, men, and the health staff; it is designed to contribute to the definition of intervention components that are relevant and adapted to the local operational and socio-cultural contexts. Within the intervention trial, women attending prenatal care (n=600 per country on average) will be individually randomised to receive either standard prenatal HIV counselling only (CC group) or couple-oriented HIV counselling (CPlus group). Volunteer partners will also be recruited. Standardised quantitative questionnaires will be administered at inclusion, six months and 15 months post-partum. Qualitative in-depth interviews, conducted with 10 women and 10 partners from each group, will refine and put into perspective the individual quantitative responses. Indicators of success will be compared between the CC and CPlus groups and described within each group, prior to/after prenatal HIV counselling and testing.

Expected results

The primary impact outcomes will be the incidence of partner HIV testing and couple HIV counselling. Secondary outcomes will be condom use during the resuming of sexual intercourse, regular condom use, the disclosure of HIV test results (partner, family) and the existence/intensity of couple dialogue regarding their reproductive health and HIV prevention behaviours. The incidence of new pregnancies during routine post-partum follow-up will be estimated, as well as HIV incidence in the Cameroon site where the HIV prevalence is estimated at 8% (in Yaoundé).

Conclusion

This randomised trial will provide concrete information on the public health benefits of a simple intervention aimed at involving men within the prenatal HIV counselling and testing process.

Évaluation de l'impact du soutien nutritionnel intégré pour les patients sous traitement antirétroviral : les raisons de l'échec du projet INIPSA au Bénin

Philippe Bocquier, IRD/DIAL

Les données épidémiologiques et le profil socio-démographique des PVVIH et de leur famille indiquent une grande vulnérabilité socioéconomique et une disqualification sociale. Par ailleurs, la prise en charge de la malnutrition liée au SIDA ne peut se faire en dehors d'un traitement ARV, tandis que ne pas prendre en compte l'insécurité alimentaire des PVVIH et de leur famille expose à des risques de mauvaise observance et de mauvaise absorption des traitements. Le projet INIPSA avait donc pour ambition de mettre en place une intervention nutritionnelle (éducation nutritionnelle, aide alimentaire et AGR), insérée dans un programme de prise en charge globale incluant l'accès aux ARV, et d'en évaluer l'impact sur le retour à une capacité de travail normale dans une cohorte de patients naïfs de traitement ARV. Les résultats devaient permettre aux donateurs et agences internationales d'orienter et de renforcer leur engagement dans le soutien aux prises en charge intégrées.

Ce programme a dû être suspendu. Cette communication a pour objectif de tirer les leçons de cet échec. Une première difficulté est venue du retard de financement de la recherche par rapport à celui obtenu pour l'intervention, qui a dû être renouvelé. Le poids de la culture institutionnelle des partenaires chargés de l'intervention constitue une deuxième difficulté : la logique d'évaluation des projets (l'opérateur de l'aide alimentaire a mené son propre programme de type suivi-évaluation classique), rentre en contradiction avec la logique d'évaluation d'impact, qui cherche à mesurer de manière scientifique (randomisation) la différence avec et sans intervention auprès des bénéficiaires. Les deux logiques, qui auraient dû être complémentaires et non parallèles, ont conduit à un défaut de visibilité du projet dans les centres de traitement. Ces contradictions auraient pu être évitées si le Chef de Projet avait été recruté à temps pour assurer le contrôle du protocole de manière indépendante des parties prenantes. Du fait de la confusion des responsabilités dans la gestion des fonds, de la collecte et de l'intervention, des manquements graves au protocole ont conduit à la suspension du projet. Il est difficile de mener une évaluation d'impact d'une politique publique, tant le nombre d'intervenants de différentes cultures est important. Dans le cas d'INIPSA, ce ne sont pas les institutions nationales qui ont posé le plus de difficultés, malgré l'écueil habituel des lenteurs administratives. On peut constater toutefois que les rapports entre équipes de recherche et personnels sur le terrain sont brouillés par les appétits qu'engendrent la multiplicité et souvent la redondance des interventions dans le domaine du Sida et de la santé en général.

Statistical aspects of intervention trials for HIV prevention

Helen Weiss, London School of Hygiene and Tropical medicine, London

This presentation will cover some statistical aspects of recently completed randomised controlled trials for HIV prevention. We will use examples of recent trials from sub-Saharan Africa including the three male circumcision and HSV suppressive therapy for HIV prevention. The trials of male circumcision were all individually randomised and followed similar designs, with strong and consistent results. Statistical issues arising from these trials including implications of early termination, and methods of analysis to allow for varying efficacy over follow-up time. A recently completed trial of HSV suppressive therapy failed to show efficacy against HIV incidence. This is likely to be due to problems with adherence to suppressive therapy and we will discuss the importance of considering adherence when designing and analysing HIV prevention trials. Finally, we will discuss the statistical methods used for a series of recent trials of the impact of HSV suppressive therapy on HIV infectiousness. These trials used varying designs and raise issues of analysing data with outcomes such as genital HIV viral load which have considerable random and measurement error associated with them.

Counseling interventions can improve adherence to highly active antiretroviral therapy: results of a French prospective controlled study

Christian Pradier^{1,2}, Laurence Bentz², Bruno Spire¹, Catherine Tourette-Turgis³, Michel Morin¹, Jean-Gabriel Fuzibet², Jill-Patrice Cassuto², Pierre Dellamonica², Jean-Paul Moatti¹

(1) INSERM U379, Marseilles. (2) Nice University Hospital (3) University of Rouen.

Background : To evaluate the impact of an intervention for improving adherence to Highly Active Antiretroviral Therapies (HAART) in HIV-infected patients.

Method : 244 patients were included in a prospective, controlled, randomised trial comparing a group who received a counseling intervention in addition to ordinary clinical follow-up (IG, n=123) versus a control (CG, n=121). Inclusion criteria were patients receiving HAART since at least 1 month who attended a medical follow-up consultation between September and December 1999. Patients in the Intervention group received three individual counseling sessions about HAART regimens by specially trained nurses. The main outcome measures were proportions of patients achieving 100% adherence at 6 months follow-up (M6) and evolution in viral load between inclusion (M0) and M6. HIV-RNA of all patients included in the initial study was also collected at M12 and M24 in order to study the long term impact of the intervention. To compare more homogeneous groups, we split the IG in two groups: a first group (IG1) in which we had patients who benefited from iterative intervention (≥ 7 interventions) and a second one in which we had patients who had stopped or had less than 7 interventions. From the 244 patients included in the initial study at M0, 223 had virological data available after M6: 107/121 patients of the initial intervention group (30 for IG1 and 77 for IG2) and 116/123 patients of the initial control group were thus compared at M12 and 95 (27 IG1 and 68 IG2) and 85, respectively, at M24. Data on adherence were not available after M6.

Results: Among the 202 patients with available data on adherence, the proportion of 100% adherent patients was similar in both groups at M0 (58% vs 63%, $p=0.59$) but became higher in the Intervention group at M6 (75% vs 61%, $p=0.04$). Between M0 and M6, HIV-1 RNA significantly decreased in the 123 patients of the Intervention group (mean difference = $-0.22 \log[\pm 0.86]$, $p=0.013$) while it increased ($+0.12 \log[\pm 0.90]$, $p=0.14$) in the 121 patients of the Control Group. However, proportion of patients with HIV-1 RNA < 40 copies/ml remained similar in both groups. Comparing long term virological outcomes between the Intervention group and the Control group shows that the mean HIV-1 RNA decreased in the IG1 at M6 (-0.30 , $p=0.05$), M12 (-0.26 , $p=0.163$) and M24 (-0.76 , $p=0.002$), decreased in the IG2 at M6 (-0.16 , $p=0.15$), M12 (-0.14 , $p=0.19$) and M24 (-0.33 , $p=0.02$), while it remained not statistically different in the Control Group over time (M6 $+0.05$, $p=0.51$), (M12 -0.13 , $p=0.16$) and (M24 -0.12 , $p=0.33$). The difference in change of HIV-RNA was statistically significant between IG1 and CG at M24 (-1.15 , $p=0.01$).

Conclusions: The study brings evidence of the feasibility and efficacy of a counseling intervention to increase adherence to HAART, with a significant, although moderate, impact on viral load.

Décentralisation de l'accès au traitement antirétroviral en Afrique : évaluation de la prise en charge des patients dans des hôpitaux de district ruraux selon une approche de santé publique - essai Stratall ANRS 12110

Christian Laurent¹, Charles Kouanfack², Eric Delaporte¹, Sinata Koulla-Shiro^{2,3}, Eitel Mpoudi-Ngolé⁴, Jean-Paul Moatti⁵, Séverin Cécile Abega⁶, Gabrièle Laborde-Balen⁷.

¹ IRD, UMR 145 (IRD/Université Montpellier 1), Montpellier, France. ² Hôpital Central, Yaoundé, Cameroun. ³ Ministère de la Santé Publique, Yaoundé, Cameroun. ⁴ Centre de Recherche du Service de Santé des Armées, Yaoundé Cameroun. ⁵ INSERM U 379, Marseille, France. ⁶ Institut de Recherches Socio-Anthropologiques, Université catholique d'Afrique Centrale, Yaoundé, Cameroun. ⁷ Coopération française, Yaoundé, Cameroun.

L'accès au traitement antirétroviral (ARV) est encore très limité en Afrique (28 % des patients VIH+ ayant une indication immédiate de traitement en décembre 2006). Compte tenu de l'ampleur des besoins et des contraintes (indisponibilité et coût des mesures de la charge virale VIH-1 et des lymphocytes T CD4, manque de médecins...), une approche basée sur un suivi allégé et une plus grande implication des infirmiers a été proposée par l'OMS. Cette approche de santé publique limitant au maximum l'utilisation des examens complémentaires et donc les critères biologiques d'efficacité et de tolérance est controversée (parfois considérée comme dangereuse pour la personne sous traitement mais également pour la santé publique), d'autant plus qu'elle n'a pas été évaluée. L'essai Stratall ANRS 12110 a donc été élaboré pour évaluer, de façon pluridisciplinaire, cette approche de santé publique. Ses objectifs sont de comparer, entre des patients adultes recevant un traitement ARV selon l'approche de santé publique et des patients traités avec l'approche de référence, le gain en lymphocytes T CD4 (objectif principal), l'efficacité virologique du traitement, la survie, les arrêts de traitement, le nombre de perdus de vue, la progression clinique, la tolérance clinique et biologique, l'observance, l'émergence de résistances virales, l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients, l'acceptabilité des deux approches par les patients et les soignants, et leurs performances coût-efficacité (objectifs secondaires). Cet essai d'intervention, contrôlé, randomisé, multicentrique, sans insu sur l'intervention, de non infériorité a débuté en juin 2006 dans 9 hôpitaux de district ruraux de la province du Centre au Cameroun. Au total, 430 patients adultes, infectés par le VIH-1, répondant aux critères de mise sous ARV recommandés par l'OMS seront randomisés en 2 bras parallèles (approche de santé publique ou approche de référence) avec un ratio 1:1 et suivis pendant 24 mois. Dans l'approche de santé publique, la charge virale VIH-1 et les lymphocytes T CD4 ne sont pas utilisés pour le suivi des patients, le bilan de tolérance est limité et certaines consultations sont réalisées par les infirmiers diplômés d'Etat sous la responsabilité des médecins ; le reste de la prise en charge est identique à l'approche de référence. Cet essai a été élaboré et mis en œuvre dans un contexte de décentralisation de l'accès au traitement ARV du programme national camerounais, tout en apportant ses propres innovations (implication des infirmiers, examens biologiques). Il a en outre été élaboré conjointement avec un projet d'appui à l'intervention soutenu par ESTHER. D'autres projets de recherche complémentaires, également soutenus par l'ANRS, ont été initiés simultanément au Cameroun pour évaluer le processus de décentralisation.

Prévention de la transmission sexuelle du VIH au cours de la prise en charge des séropositifs.

Joanne Otis, Martin Blais, Gaston Godin et le groupe d'étude MAYA

L'objectif général de la présentation est d'amener les participants à réfléchir sur les enjeux entourant divers scénarios méthodologiques envisagés pour évaluer une intervention ciblée à l'intention des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), dont le but est la prévention de la transmission sexuelle du VIH. Pour soutenir cette réflexion, divers travaux réalisés au Québec, principalement en lien avec le Projet MAYA, seront cités. MAYA est une étude longitudinale s'intéressant aux facteurs associés à la qualité de vie et aux comportements de santé chez les PVVIH de la région montréalaise (n=906 dont 59% sont des hommes gais et bisexuels), sa finalité étant le développement d'interventions.

En ce qui concerne la prévention de la transmission sexuelle, les résultats de MAYA justifient que les hommes gais et bisexuels soient ciblés en premier lieu. La méthodologie utilisée pour planifier l'intervention s'inspire largement de celle utilisée dans le contexte du projet-pilote implanté récemment auprès des hommes gais et bisexuels séronégatifs, soit le projet Phénix, qui a pour but d'amener les participants à mettre en pratique des stratégies de réduction des risques d'infection par le VIH sans pour autant compromettre leur satisfaction sexuelle (Otis, Blais, Godin et al., 2007). Le cadre proposé par l'intervention ciblée est appliqué (*Intervention Mapping*) (Bartholomew, Parcel et Kok, 2006). Il offre la possibilité d'intégrer les théories, les données empiriques recensées et les informations collectées sur le terrain auprès de la population visée à travers diverses phases et étapes de planification. À la phase préparatoire, les déterminants principaux des relations anales protégées et des autres stratégies de réduction des risques de transmission chez les hommes gais et bisexuels séropositifs ont été documentés à travers une recension des écrits et dégagés à partir des analyses réalisées sur les données de MAYA. Par la suite, les déterminants de ces comportements chez les participants de MAYA ont fait l'objet d'une analyse de profils latents avec Mplus 4.21 (Muthén & Muthén, 1998-2006). La typologie qui en découle servira à construire les exemples utilisés dans le programme afin de maximiser l'identification des participants aux apprentissages proposés. Cette phase préparatoire sera suivie par la phase opératoire qui comprend 5 étapes: 1) l'élaboration du canevas de l'intervention, c'est-à-dire, la formulation des divers buts et objectifs du programme compte tenu des déterminants d'ordre personnel (intention, efficacité personnelle) ou environnemental identifiés; 2) la sélection des méthodes théoriques et des stratégies pratiques appropriées. Des modèles théoriques reconnus pour leur efficacité à modifier les déterminants ciblés seront retenus, par exemple, l'activation des intentions et le développement de l'efficacité personnelle; 3) la traduction de méthodes en programme organisé; 4) la planification des plans d'implantation selon les caractéristiques des milieux; 5) la génération du plan d'évaluation. Les deux premières étapes de la phase opératoire sont indépendantes du plan d'évaluation. En revanche, les trois dernières étapes sont relativement dépendantes les unes des autres.

Ainsi, avant que la forme finale du programme ne soit fixée (intervention individualisée ou de groupe, face à face ou en ligne,...), il semble souhaitable que les divers scénarios d'évaluation soient étudiés selon les milieux et conditions d'implantation possibles. Les devis envisagés seront donc décrits aux participants (essai contrôlé randomisé, série chronologique avec groupe témoin non équivalent, séries chronologiques multiples,...) et discutés à la lumière d'une série de critères. Parce qu'à notre avis, les critères de validité interne et externe sont incontournables, mais insuffisants, la recherche d'un devis optimal doit répondre à d'autres préoccupations, pour n'en nommer que quelques-unes : sa pertinence quant à

l'ampleur des objets d'évaluation retenus (effets directs, indirects, résultats, processus, implantation, etc.), sa souplesse quant aux méthodes de collecte de données à utiliser, sa capacité de tenir compte des facteurs contextuels risquant de moduler l'implantation de l'intervention, son acceptabilité sur le plan éthique, sa contribution au renforcement des capacités de la communauté et son soutien à la pérennisation de l'intervention.

Suite à cette réflexion critique à partir d'exemples concrets, les participants seront davantage en mesure de prendre une décision quant au devis optimal à privilégier dans le contexte de l'évaluation de toute intervention visant la prévention de la transmission sexuelle chez les PVVIH, en particulier chez les hommes gais et bisexuels vivant en milieu urbain.

Références

Anthony Biglan Dennis Ary, and Alexander C. Wagenaar, The Value of Interrupted Time-Series Experiments for Community Intervention Research. *Prevention Science*, Vol. 1, N° 1, 2000.

L. Rychetnik, M. Former, P. Hawe, A. Shiell, Criteria for evaluating evidence on public health interventions. *Theory and Methods*.

Don C. Des Jarlais, PhD Cynthia Lyles, PhD, Nicole Crepaz, PhD, and the TREND Group, Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions : The TREND Statement, *American Journal of Public Health* , March 2004, Vol 94, N°3.

Lessons from the Swiss Heroin Trials

Ambros Uchtenhagen, Zurich

The 3-year research project on heroin-assisted treatment HAT (1994-1994) was implemented as one in a range of innovative interventions to reduce the extent and the consequences of drug abuse, including a reduction of blood borne infectious diseases BBID. Other innovations in regard to BBID were : syringe and needle exchange schemes, safe injection rooms, risk reduction measures in prisons, HBV vaccinations, diversification of treatment approaches and increased treatment coverage including integrated BBID prevention and treatment. The special aim of HAT was to reach out to otherwise treatment-resistant heroin injectors and to reduce their addictive and risk taking behaviour, to increase their health and social integration.

The original design of the project (randomisation to injectable heroin, injectable methadone and injectable morphine) had to be cancelled due to serious side effects of methadone and morphine injections, and was replaced by an overall observational cohort study without control group, supplemented by some randomised sub-studies, a range of pharmacological pilot studies, separate criminological studies and a cost-benefit study of HAT. Follow-ups on the first cohort (including the discharged participants) over 6 years allowed to check on the sustainability of positive effects on status and behaviour. Additional studies on oral diamorphine, on quality of life and patient satisfaction, on comorbidity and polydrug dependence were conducted up to now.

The following patient findings are relevant in terms of a reduction in BBID : highly significant reduction of illicit heroin and cocaine use and of somatic and psychiatric morbidity, extremely low sero-conversion rates for BBID. Follow-up data confirm the sustainability of these effects over time, in patients who have left the programme as well as those still in HAT. Stabilisation of living conditions, including stable accommodation, structured day programmes and incomes from work or social security, has helped to replace high-risk life-styles by more "normalised" ones.

Positive effects of the new national policy as a whole (including HAT) can be seen from a continuous decline of new drug-related Aids cases, of overdose mortality and of the annual incidence of new heroin users. The general trend is complemented by data on a steadily diminished police notification of heroin users for delinquency. The contribution of HAT to this development is defined by caring for a most chronic population of heroin addicts with chaotic and risk taking life-styles and with high rates of infections and other comorbidities.

HAT also contributed to the disappearance of large open drug scenes with increased risks for needle sharing and for attracting new users.

HAT has become a routine treatment, by now provided in 23 specialised clinics (whereof 2 in penitentiaries) with a total of 1'300 treatment slots. More than 3100 patients have participated in the treatment programme since 1994; the average stay in HAT is almost 3 years. Over 50% of discharged patients enter a follow-up treatment (drug-free or methadone maintenance). The treatment is paid by health insurance, diamorphine is registered for maintenance treatment, and a definite legal basis for HAT as a routine treatment is in preparation. In national and local referenda HAT received always a majority of votes in favour. Other treatment approaches, especially long-term drug-free residential treatment and methadone maintenance, have increased their capacity since the implementation of HAT, with the result of an overall increased coverage of estimated 70-75% of heroin addicts.

Heroin-assisted treatment for opioid dependence: a randomised, controlled trial

Christian Haasen, Centre for Interdisciplinary Addiction Research (ZIS), Department of Psychiatry, University Medical Center Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany

Heroin-assisted treatment has been found to be effective in the treatment for severely opioid dependent patients resistant to methadone maintenance treatment. Our aim was to confirm these effects in a larger sample of methadone resistant patients and in a sample of heroin addicts currently not in treatment, controlling for possible differences in psychosocial care.

In an open-label multi-centre randomised controlled trial in Germany, 1,015 heroin addicts, either resistant to methadone treatment or currently not in treatment, received a variable dose of either injectable heroin (N=515) or oral methadone (N=500) for a period of 12 months. Subjects were randomly allocated to one of two protocollized types of psychosocial care. Two response criteria, improvement of physical and/or mental health and decrease in illicit drug use, were used in an ITT analysis.

Data after 12 months was available for 94.2% of the sample. The retention rate was higher in the heroin (67.2%) than in the methadone group (40.0%). In the ITT analysis, the heroin group showed a significantly greater response than the methadone group with respect to both primary outcome measures: *health* (response rate 80.0% vs. 74.0%; OR=1.41, p=0.023), *illicit drug use* (69.1% vs. 55.2%; OR=1.85, p<0.001). The safety risk was higher in the heroin group, showing more SAEs possibly, probably or definitely related to the medication, mainly associated to the application form.

Heroin-assisted treatment is more effective in terms of improvement of health and reduction of illicit drug use than methadone maintenance treatment. Despite a higher safety risk, it should be considered as a treatment option for severely opioid dependent patients.

Impact de la primo-prescription de méthadone en médecine de ville sur les pratiques à risque de transmission du VHC (étude Méthaville)

Patrizia Carrieri, INSERM U379, Marseille, France

Malgré le succès obtenu dans la réduction de l'incidence du VIH grâce à l'introduction des traitements de substitution (buprénorphine et méthadone) et des programmes d'échange de seringues, l'incidence du VHC reste élevée chez les usagers de drogues (UD) avec 9 nouveaux cas pour 100 personnes-années. Le cadre actuel ne prévoit pas la possibilité de primo-prescrire la méthadone en médecine de ville à cause du risque d'overdose pour les patients initiant ce traitement. Par conséquent, de nombreux UD, à cause des difficultés d'accès à la méthadone, doivent se résoudre à prendre un traitement par la buprénorphine, qui est parfois détourné par injection, ou à rester sans traitement de substitution et continuer les pratiques d'injection qui contribuent à la diffusion du virus de l'hépatite C.

Le projet « Méthaville » a vu le jour en réponse à une demande du Ministère de la Santé dans le cadre du plan Hépatites. Cet essai se propose d'évaluer à travers un essai d'intervention si l'élargissement de la primo-prescription de méthadone en ville permet de réduire les pratiques à risque de transmission du VHC de la même façon qu'en centre spécialisé de soins pour la toxicomanie (CSST) tout en assurant la sécurité et le maintien en traitement.

Cet essai multicentrique vise donc à randomiser 300 patients pour l'initiation de la méthadone dans deux cadres de prescription différents, soit deux bras : les médecins de ville (N=200) et les CSST (N=100) dans l'objectif de comparer l'injection mais aussi l'observance au traitement, la qualité de vie, l'insertion sociale et le coût-efficacité de cet élargissement. Les patients seront suivis pendant un an (phase essai) puis pendant 2 ans (phase post-essai). Après une stabilisation du dosage prescrit (phase d'initiation), les patients auront la possibilité de choisir le lieu de prise en charge entre la ville et les CSST parmi les investigateurs inclus dans l'essai.

La méthadone pourra être dispensée par les CSST ou les pharmacies de ville. L'évaluation de la sécurité sera assurée par une procédure spécifique de surveillance des Evénements Indésirables Graves, tout particulièrement des overdoses fatales et non fatales. Les médecins inclus dans l'essai seront formés à la primo-prescription de méthadone selon les recommandations établies par l'étude (RCP, Bonnes Pratiques cliniques) et en conformité avec les règles de l'essai.

Le « design » de l'étude a subi des évolutions majeures liées aux difficultés administratives et juridiques rencontrées. En effet, cette étude fait appel à un nouveau cadre de prescription de la méthadone (hors AMM) et rentre ainsi dans la définition d'un essai clinique de phase 3 soumis à l'approbation du Comité pour la Protection des Personnes (CPP). Pour ce faire, il a été nécessaire de réaliser des adaptations méthodologiques afin de répondre aux critères d'un essai clinique randomisé de ce type.

Des solutions aux obstacles rencontrés seront illustrées. Ces difficultés ont permis de comprendre pourquoi en France les essais d'intervention et les études de recherche sont si rares et découragent les chercheurs à prendre de telles initiatives.

Une adaptation des procédures administratives et juridiques est urgente dans ce domaine pour permettre la réalisation de ce type de recherches qui constituent un instrument important d'aide aux décisions des politiques de santé.