



CONSEIL NATIONAL DU SIDA
25-27 RUE D'ASTORG
75008 PARIS
T. 33 [0]1 40 56 68 50
F. 33 [0]1 40 56 68 90
CNS.SANTE.FR

AVIS

INTERNATIONAL

FR

11 MARS 2003

AVIS SUR LES PROBLÈMES ÉTHIQUES POSÉS PAR
LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LES PAYS EN
DÉVELOPPEMENT

SOMMAIRE

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| SOMMAIRE | 1 |
| 1 UN CADRE ÉTHIQUE ADAPTÉ À LA RECHERCHE AU SUD ? | 2 |
| 1.1 La recherche et l'éthique..... | 2 |
| 1.2 Les débats..... | 4 |
| 1.3 Révision des textes, nouvelles propositions et limites..... | 6 |
| 2 LES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL NATIONAL DU SIDA | 7 |
| 2.1 L'articulation de la recherche clinique avec la santé publique..... | 7 |
| 2.2 Les vecteurs de l'éthique pour une mise en œuvre des principes..... | 8 |
| CONCLUSION | 11 |
| REMERCIEMENTS | 12 |

Membres de la Commission Internationale :

- M. Hervé Bideault ;
- M. Jean-François Bloch-Lainé ;
- Mme Françoise Brun-Vézinet ;
- M. Jean-Marie Faucher ;
- M. Jean-Albert Gastaut ;
- M. Jacques Gradt ;
- Mme Claudine Herzlich ;
- Mme Danièle Juette ;
- M. Bernard Kanovitch ;
- Mme Christine Katlama ;
- M. Jean-Pierre Michel.

Collaboration M. Patrick Verspieren.

Rapporteurs : Frédéric Depetris, Marc Dixneuf, Anne Marijnen, Mathieu Thévenin.

A plusieurs reprises, le Conseil national du sida a affirmé l'importance des principes éthiques devant être observés dans les recherches cliniques et s'est soucié du respect dû aux participants des essais¹. Ces principes font l'objet d'un débat quasi permanent, renouvelé depuis la fin des années quatre-vingt-dix par la mise en œuvre d'essais ou de recherches qui se déroulent conjointement dans plusieurs pays aux niveaux de développement différents. Ainsi, dans un article intitulé dans sa version originale "La honte de la recherche médicale", David Rothman s'est fait l'écho dans une revue prestigieuse d'une polémique apparue en 1997 à propos d'essais sur le VIH dans des pays en développement (PED)².

Pour le Conseil, ce ne sont pas seulement les essais, mais l'ensemble de la recherche clinique menée au Sud³ qui doit faire l'objet d'attention. Au cours de ces dernières années, diverses propositions ont été faites pour répondre aux enjeux de la recherche dans les PED. Tout en tenant compte de ces avancées, le CNS tient à réaffirmer certains principes parfois négligés et à proposer les voies possibles pour leur mise en œuvre effective.

1 UN CADRE ÉTHIQUE ADAPTÉ À LA RECHERCHE AU SUD ?

La recherche clinique et le cadre éthique qui l'accompagne font partie d'un processus en évolution constante alimenté par certaines controverses ou par les transformations du contexte de la recherche. La polémique de 1997 naît ainsi dans une période de forte croissance du nombre des essais dans les pays pauvres et contribue au renouvellement de textes de référence parfois rédigés trente ans plus tôt. Les enjeux éthiques soulevés par les essais dans le domaine du VIH sont très nombreux. Les révisions des textes qu'ils suscitent adoptent donc des perspectives différentes sans toujours permettre d'envisager la mise en œuvre des principes défendus.

1.1 LA RECHERCHE ET L'ÉTHIQUE

LE SIDA ET L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

Au cours du XXe siècle, et en particulier depuis la fin de la seconde Guerre mondiale, les pratiques de la randomisation, du double aveugle et des groupes contrôle sous placebo⁴ sont devenues des méthodes classiques de la recherche médicale. Dans le cas du

¹ Note valant Avis sur le déroulement de l'essai ARDA (*Anomalies de la Répartition des Dépôts Adipeux chez les patients infectés par le VIH*), Conseil national du sida, 15 mai 2001. *Nouvel Avis sur la participation des femmes en âge de procréer aux essais pré-vaccinaux menés sous l'égide de l'ANRS après de volontaires séronégatifs pour le VIH*, Conseil national du sida, 9 avril 2002.

² Rothman D., "The Shame of Medical Research", *The New York Review of Books*, 30 novembre 2000, pp. 60-64 ; traduction française : "Les nouveaux cobayes de la recherche médicale", *La Recherche*, 342, mai 2001, pp. 29-37.

³ En dépit de l'imprécision des termes Nord et Sud, ils seront ici utilisés dans le sens de pays pauvres/pays riches ou pays développés/pays en développement. L'ensemble de ces termes sera utilisé de manière indifférenciée.

⁴ Le groupe contrôle permet d'évaluer par comparaison les résultats du groupe qui reçoit le médicament expérimental. La randomisation consiste en la répartition aléatoire des personnes dans les différents groupes qui seront comparés. Le double aveugle se dit d'un essai dans lequel ni les investigateurs ni les patients ne savent dans quel groupe ils ont été affectés.

sida, l'activisme des malades a eu une influence certaine sur les procédures d'évaluation des médicaments pour en accélérer l'accès ou sur les méthodes elles-mêmes⁵. L'histoire des essais a donc été influencée par l'épidémie du VIH, les associations de malades questionnant certains aspects du déroulement de ces essais.

Pour la première fois avec le VIH, une lutte commune contre une maladie présente dans tous les pays est envisageable. Les recherches, qui portent sur les vaccins, les combinaisons de médicaments, le développement de nouvelles molécules ou le suivi de cohortes, se déroulent conjointement dans plusieurs Etats, ce qui n'est pas sans poser des problèmes. En effet, les protocoles dans les PED sont largement financés par des commanditaires des pays riches, au risque de faire passer la recherche pour une simple exploitation des régions pauvres au profit d'intérêts qui leur sont extérieurs. Ainsi, la *Food and Drug Administration* (chargée aux Etats-Unis d'approuver les mises sur le marché des médicaments) note une augmentation du nombre des recherches financées par des sources américaines, mais conduites à l'étranger : 271 en 1990 ; 4 458 en 1999⁶. L'épidémie de sida a donc également mis en lumière la dépendance ancienne des pays en développement à l'égard des entreprises pharmaceutiques⁷.

En outre, le développement de nouveaux produits conduit les entreprises à utiliser de plus en plus les *Contract Research Organizations* (CRO, sous-traitants privés) pour réaliser les recherches. Les CRO travaillent plus rapidement et hors des cadres de contrôle habituels des milieux universitaires soumis à des processus d'évaluation plus lents. Dans certains pays développés, les centres de recherche publics voient d'ailleurs leurs financements privés diminuer au profit des CRO⁸. Actuellement, pour le sida, sont en cours dans les pays pauvres au moins 43 essais de médicaments et 31 essais de vaccins⁹. Les recherches conduites dans les pays en développement dans le domaine du VIH s'inscrivent donc dans un contexte d'accroissement des essais et de privatisation de la recherche susceptible de mettre à mal le respect des principes éthiques.

LE CADRE ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Plusieurs textes de référence définissent le cadre éthique de la recherche. Certains sont de portée générale, d'autres s'intéressent plus particulièrement aux expériences dans les pays en développement¹⁰. Elaboré en 1947, le Code de Nuremberg est une réponse directe aux expérimentations des médecins nazis. La Déclaration d'Helsinki, adoptée en 1964 par l'Association médicale mondiale (AMM)¹¹, fera l'objet de plusieurs révisions dont celle d'octobre 1975 à Tokyo et celle d'octobre 2000 à Edimbourg. Elle complète le code de Nuremberg et sert de référence aux textes éthiques ultérieurs. Les recommandations élaborées par le *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) adoptées en 1982¹² étaient destinées à l'application de la Déclaration d'Helsinki dans les pays en développement. Elles ont fait aussi l'objet d'une révision validée en octobre 2002.

A diverses époques, d'autres instances nationales ont proposé des recommandations. Publié en 1966 dans le *New England Journal of Medicine*, un article de Henry Beecher dénonce des expériences éthiquement critiquables menées sur des personnes vulnérables¹³. Cet article a largement influencé l'évolution de la bioéthique et des règles appliquées par les chercheurs¹⁴. En particulier, il est à l'origine de la création de la Commission qui a publié le rapport Belmont de 1978¹⁵. En 1993, le Comité Consultatif National d'Éthique a publié un avis sur la coopération dans la recherche biomédicale qui propose de l'envisager comme un partenariat Nord-

⁵ Barbot J., *Les Malades en mouvements. La Médecine et la science à l'épreuve du sida*, Balland, 2002, p. 178-179.

⁶ Department of Health and Human Services, Office of Inspector General, *The Globalization of Clinical Trials. A Growing Challenge in Protecting Human Subjects*, septembre 2001, p. 6.

⁷ A l'inverse, un autre aspect de cette dépendance est l'absence de recherche depuis plus de vingt ans sur les médicaments contre les maladies infectieuses les plus répandues dans ces pays. Voir Trouiller P., Olliaro P., Torreele E., *et alii*, "Drug development for neglected diseases : a deficient market and a public-health policy failure", *The Lancet*, 359 (9324), 2002, pp. 2188-2194.

⁸ Morin K., Rakatansky H., Riddick F., *et alii*, "Managing Conflicts of Interests in the Conduct of Clinical Trials", *JAMA*, 287 (1), 2002, p. 78. Davidoff F., DeAngelis C., Drazen J., "Sponsorship, authorship, and accountability", *The Lancet*, 358 (9303), 2001, p. 854. Bodenheimer T., "Uneasy Alliance. Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry", *N Engl J Med*, 342 (20), 18 mai 2000, p. 1543.

⁹ Chiffres élaborés d'après les bases de données de l'International Aids Vaccine Initiative (IAVI) et HIV Trial Vaccine Network (HTVN) consultées le 6 février 2003. Les Chiffres sont sous-estimés, ces bases de données ne recensent pas les essais conduits dans l'ensemble de l'Europe.

¹⁰ Emanuel E., Wendler D., Grady C., "What Makes Clinical Research Ethical ?", *JAMA*, 283 (20), 2000, p. 2072.

¹¹ Association médicale mondiale, *Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur les sujets humains*.

¹² CIOMS, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*.

¹³ Beecher H., "Ethics and Clinical Research", *N Eng J Med*, 274, 1966, pp. 1354-1360.

¹⁴ Rothman D., "Human Experimentation and the Origins of Bioethics in the United States", p. 189, in Weisz G., ed., *Social Science Perspectives on Medical Ethics*, Kluwer Academic Publishers, 1990.

¹⁵ Le rapport Belmont est le résultat du travail de la Commission nationale pour la Protection des sujets humains dans le cadre de la recherche biomédicale et comportementale créée en juillet 1974 aux Etats-Unis.

Sud¹⁶. Mis en place par le Président des Etats-Unis en 1995, la *National Bioethics Advisory Commission* (NBAC) rend à son tour un rapport sur les essais cliniques dans les pays en développement en 2001. Un an plus tard, en avril 2002, le *Nuffield Council on Bioethics* publie un rapport sur le même thème¹⁷. Parallèlement, l'ANRS adopte sa *Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement* en mai 2002.

LES ACQUIS DE LA BIOÉTHIQUE

De ces diverses recommandations ressortent les principes éthiques généraux de la recherche menée sur des sujets humains. Dès 1947, l'accent avait été mis sur le consentement « volontaire », ou libre et éclairé, des personnes. Dans le Rapport Belmont, le premier principe retenu est celui du « respect des personnes », présenté comme consistant en la prise en considération de l'autonomie des sujets, et en la protection des personnes dont l'autonomie est diminuée. A la suite de ce rapport, plusieurs textes mettent l'accent sur l'information relative à la recherche (objectifs, méthodes, bénéfices attendus, risques potentiels ...), et le recueil du consentement (avec l'information donnée sur la liberté de revenir à tout moment sur le consentement accordé). Ils font une place importante à l'évaluation des risques, et formulent des directives à ce propos. En outre, en 1978, le rapport Belmont avait formulé le « principe d'équité » : les contraintes et les risques de la recherche ne doivent pas être indûment imposés à certains groupes ou populations, choisis en raison de leur dépendance ou de leur vulnérabilité, surtout si les bénéfices de la recherche sont destinés prioritairement à d'autres populations. Les divers textes qui se succéderont prêteront une attention croissante à cette dimension de vulnérabilité de groupes sociaux ou de pays entiers.

A partir des années soixante-dix, la principale procédure retenue pour vérifier l'application des principes et contrôler les protocoles est celle de l'intervention de comités d'éthique.

1.2 LES DÉBATS

LES ESSAIS MIS EN CAUSE

En 1997, la mise en cause dans le *New England Journal of Medicine* d'un certain nombre d'essais dans le domaine du VIH a donné lieu à de nombreux articles et débats¹⁸. Trois séries d'essais ont été l'objet de la controverse. La première série, la plus débattue, concerne les essais sur la réduction de la transmission mère-enfant (TME) du VIH par un traitement court. Conduit dans différents pays et portant sur plusieurs traitements, un ensemble de seize essais a été jugé par certains non conforme à l'éthique à cause du recours au placebo dans le groupe contrôle alors qu'un traitement efficace était connu et appliqué dans les pays du Nord¹⁹. Le principe du consentement éclairé a été également mis en cause car les patients n'avaient pas toujours bien compris, pour des raisons de traduction, le sens du terme placebo²⁰.

En 1998, le protocole Vaxgen en Thaïlande a également suscité une discussion. Il était prévu que les patients qui s'infecteraient seraient traités avec "le meilleur traitement disponible" et non le "meilleur traitement existant". Ce protocole se déroulait également aux Etats-Unis, et ce principe du meilleur traitement disponible créait de fait une inégalité entre les patients d'un pays développé et ceux d'un pays qui ne pouvait offrir les mêmes traitements²¹.

La troisième recherche concernée a été conduite dans la région de Rakai en Ouganda entre 1994 et 1998. L'étude évaluait la réduction des contaminations par la prise d'antibiotiques contre les maladies sexuellement transmissibles chez des couples

¹⁶ CCNE, *La coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique*, Rapport, n° 41, 17 décembre 1993.

¹⁷ NBAC, *Ethical and Policy Issues in International Research : Clinical Trials in Developing Countries*, avril 2001. Nuffield Council on Bioethics, *The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries*, 24 avril 2002.

¹⁸ Angell M., "The Ethics of Clinical Research in the Third World", *N Eng J Med*, 337 (12), 1997, pp. 847-849. Lurie P., Wolfe S., "Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries", *N Eng J Med*, 337 (12), 1997, pp. 853-856.

¹⁹ En 1993, des essais permettent de vérifier que la TME diminue avec un traitement par AZT dit régime ACTG 076 (AIDS Clinical Trial Group 076). L'administration d'un traitement a lieu durant la grossesse, par voie intraveineuse lors de l'accouchement, puis l'AZT est administré pendant six semaines au nouveau-né. Long, ce traitement s'avère inapplicable dans les PED pour des raisons d'exigences médicales et financières. Il était donc nécessaire de savoir si la transmission pouvait être réduite à moindre coût par des régimes courts adaptés aux conditions sanitaires de ces pays.

²⁰ Les pays concernés sont la Côte d'Ivoire, l'Ouganda, la Tanzanie, l'Afrique du Sud, le Malawi, la Thaïlande, le Burkina Faso, le Zimbabwe, le Kenya et la République Dominicaine. Les traitements à évaluer étaient : AZT, Nevirapine, Vitamine A, lavages vaginaux et immunoglobuline. Achrekar A., Gupta R., Pichayangkura C., *et alii*, "Informed Consent for a Clinical Trial in Thailand", *N Eng J Med*, 339 (18), 1998, pp. 1331-1332.

²¹ Public Citizen Health Research Group, courrier de Peter Lurie et Sidney Wolfe au docteur Delon Human de l'Association médicale mondiale, 21 juillet 2000.

sérodiscordants. En raison de l'absence d'information sur le risque de transmission du virus, la responsabilité des investigateurs à l'égard de personnes infectées au cours du protocole a été soulevée²².

Dans tous ces débats, deux approches s'opposent sur les modalités de déroulement des essais cliniques dans les PED et sur leur éventuelle régulation. D'un côté, les tenants d'une éthique « universelle » jugent les pratiques condamnables et les textes existants insuffisants, susceptibles de favoriser l'exploitation de populations vulnérables et de pays pauvres²³. D'un autre côté, les partisans d'une éthique pragmatique et contextuelle considèrent que les inégalités sanitaires et économiques entre les pays justifient des différences dans la conception et la conduite des essais. Il leur paraît plus raisonnable de s'adapter à ces conditions en testant des médicaments dont les chances d'être accessibles dans ces pays leur paraissent plus grandes²⁴.

Les principaux points soulevés ont donc été les suivants.

PLACEBO, RISQUE ET NIVEAU DE SOINS

Le recours au placebo a été mis en cause dans tous les cas où il existait un traitement reconnu et appliqué dans les pays développés²⁵. Les partisans du recours au placebo le justifient par des raisons méthodologiques et considèrent que la priorité éthique est de ne pas soumettre les populations à un risque supérieur à celui qu'elles encourent. Les essais placebo se justifient aussi par leur durée réduite et les effectifs moindres qu'ils nécessitent, permettant ainsi d'arriver à un résultat rapide et, en principe, de répondre aux urgences sanitaires de certains pays²⁶.

RECUEIL DU CONSENTEMENT ET FACTEURS CULTURELS

Les problèmes classiques liés au recueil du consentement (l'influence exercée sur le sujet ; la compréhension du document d'information ; les conflits d'intérêts éventuels) se posent avec plus d'acuité quand l'investigateur est d'une culture différente des sujets de l'étude, la barrière de la langue étant un obstacle majeur, et quand ces derniers sont dans une situation économique qui les rend plus aisément exploitables²⁷.

La prise en compte de la culture des sujets exige parfois des dispositifs spécifiques : le consentement oral avec témoins peut s'avérer plus approprié qu'un consentement écrit et l'intervention d'un tiers peut être nécessaire (époux ou chef de la communauté). D'autre part, il faut définir l'étendue de la communauté qui peut bénéficier des fruits de la recherche : village, ethnie, pays²⁸.

L'ÉVALUATION DES PROTOCOLES ET LES COMITÉS D'ÉTHIQUE

Dans de nombreux pays, il n'y a pas de structures correctes d'évaluation éthique et scientifique. En outre, leur existence n'est pas toujours une garantie de leur bon fonctionnement ou de leur indépendance. Des investigateurs y siègent parfois et peuvent retirer des avantages directs d'une évaluation positive (publication ou intégration à une équipe de recherche). Au-delà de l'existence des comités et de la formation nécessaire de leurs membres, se pose la question des critères permettant aux comités de se prononcer sur les protocoles.

²² Angell M., "Investigators' Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries", *N Eng J Med*, 342 (13), 2000, pp. 967-969. Quinn T., Wawer M., Sewankambo N., "Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1", *N Eng J Med*, 342 (13), 2000, pp. 921-929. Cette recherche a permis de corréliser la charge virale avec le risque de transmission du VIH.

²³ Angell M., *op. cit.* ; Lurie P., Wolfe S., *op. cit.* ; Rothman D., *op. cit.* ; Benatar S., "Commentary. Justice and Medical Research : A Global Perspective", *Bioethics*, 154, 2001, pp. 331-339.

²⁴ Varmus H., Satcher D., "Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries", *N Eng J Med*, 337 (14), 1997, pp. 1003-1005.

²⁵ Dans le cas des essais sur la réduction de la TME, Peter Lurie et Sidney Wolfe ne comprennent pas pourquoi l'option qui minimisait les risques n'a pas été retenue dans la mesure où il existe un traitement reconnu qui aurait pu être prescrit aux femmes enceintes au lieu du placebo. Ainsi, d'après eux, les femmes du groupe placebo peuvent avoir donné naissance à plus de 700 enfants infectés par le VIH. Leur estimation repose sur les taux de transmission de 22,6 % observés lors des essais du régime long ACTG 076 appliqué aux 10 028 femmes qui ne recevraient pas de traitement dans les quinze essais sur le régime court.

²⁶ Les partisans du recours au placebo précisent que son interdiction compromet la mise au point de nouveaux médicaments lorsqu'il existe déjà un traitement. Dans cette optique, ils insistent sur la nécessité d'effectuer des études de faisabilité en tenant compte de ces conditions locales. Ils soulignent que, dans le passé, des médicaments efficaces n'auraient pu être mis au point si les placebos avaient été interdits. Levine R., "The need to revise the declaration of Helsinki", *N Eng J Med*, 1999, 3417, pp. 531-534.

²⁷ Queiroz de Fonseca O., Lie R., "Informed Consent to Preventive AIDS Vaccine Trials in Brazil", *AIDS and Public Policy Journal*, 10, 1995, pp. 22-26. Williams M., Parker R., Baker D., Parikh N., *et alii*, "Inadequate Functional Health Literacy Among Patients at Two Public Hospitals", *JAMA*, 274 (21), 1995, pp. 1677-1682. Fitzgerald D., Marotte C., Verdier R. *et alii*, "Comprehension during informed consent in a less-developed country", *The Lancet*, 360 (9342), 2002, pp. 1301-1302.

²⁸ Le terme de « communauté » est d'usage courant dans la littérature sur ce sujet, nous le repreneons donc tel quel avec toute son ambiguïté.

LES RESPONSABILITÉS ET LA JUSTICE REDISTRIBUTIVE

Les différences de situation économique, sociale et culturelle entre pays riches et pauvres posent d'autres problèmes qui vont au-delà des principes classiques de l'éthique de la recherche et qui sous-tendent la controverse. D'un point de vue plus spécifiquement sanitaire, ce sont les insuffisances des systèmes de santé et l'absence d'accès aux soins dans les PED qui forment l'arrière plan des débats.

La localisation au Sud offre des avantages concrets : coûts de recherche inférieurs, recours plus facile à des patients naïfs. De plus, les structures de contrôle dans les PED sont plus souples et les autorités du pays promoteur peuvent difficilement effectuer des évaluations au cours du déroulement de l'essai²⁹. L'investigateur dans un pays pauvre dispose ainsi d'une marge de manœuvre. Par conséquent, les critiques insistent sur la nécessité d'un bénéfice élargi du résultat des essais, afin d'éviter que la recherche n'exploite des pays aux législations éthiques moins strictes. Les promoteurs et les investigateurs ont donc également une responsabilité à l'égard de la communauté dans laquelle se déroule l'essai. Celle-ci doit bénéficier des résultats de la recherche : nouveaux médicaments disponibles ou connaissances acquises.

1.3 RÉVISION DES TEXTES, NOUVELLES PROPOSITIONS ET LIMITES

La controverse a suscité une révision des recommandations internationales et a contribué à l'élaboration de nouveaux textes. Ces documents mettent l'accent sur des aspects différents, en tentant parfois de résoudre le problème de la mise en œuvre de leurs propositions.

LES TEXTES DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES

Les révisions de la Déclaration d'Helsinki en octobre 2000 et celle du CIOMS en octobre 2002 sont le fruit de la réflexion de deux organisations internationales, parfois ouverte aux représentants des communautés concernées. La Déclaration d'Helsinki révisée étend la portée des principes à toutes les personnes impliquées dans la recherche, et non plus aux seuls médecins, et fait mention des précautions à prendre envers les sujets vulnérables susceptibles de subir des pressions. La vulnérabilité des sujets est un point central des recommandations du CIOMS et sous-tend trois des quatre parties de ce texte : consentement informé, groupes vulnérables, femmes participant à la recherche³⁰.

L'article 29 de la Déclaration d'Helsinki répond à la controverse sur le placebo. Ainsi, les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes de diagnostic thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut pas le recours au placebo dans des études pour lesquelles il n'existe pas de méthodes éprouvées³¹. La recommandation 11 du CIOMS est similaire. La question de la justice redistributive est également abordée dans les deux textes avec un accent mis par le CIOMS sur la cohérence nécessaire de la recherche et des besoins de santé du pays, qui relève explicitement de la responsabilité du promoteur et de l'investigateur comme du comité d'éthique³².

LES PROPOSITIONS DES AUTRES INSTANCES

La NBAC et le Nuffield Council se distinguent par leurs objectifs. La NBAC dont la mission est de conseiller le gouvernement des États-Unis met l'accent sur les critères à respecter afin d'éviter le financement de recherches discutables. Les processus de recueil du consentement font ainsi l'objet d'un long développement afin d'assurer un traitement respectueux des participants et des différences culturelles. À l'inverse, les membres du Nuffield Council réfléchissent à l'ensemble des problèmes éthiques posés par la recherche dans les pays en développement.

Les deux textes soulignent l'exigence d'une participation des représentants de la communauté dans laquelle se déroule l'expérience³³. Cependant, seul le Nuffield Council insiste sur la prise en compte par la recherche des priorités de santé du pays hôte et sur le renforcement des infrastructures sanitaires³⁴.

Les textes s'accordent sur le rôle des comités d'éthique : ils doivent évaluer les protocoles et ils ont la possibilité de valider les dérogations aux propositions énoncées³⁵. Des exemptions validées par les comités d'éthique sont aussi possibles en ce qui concerne

²⁹ Sur ce problème d'une justice redistributive globale voir notamment Crouch R., Arras J., "AZT trials and tribulations », *Hastings Center report*, novembre-décembre, 1998, 286, pp. 26-34.

³⁰ Le premier point est consacré à l'évaluation des protocoles.

³¹ Les opposants à cet article estiment que les systèmes de santé des PED ne sont pas en mesure d'assurer ce niveau de soins. Cet article a fait l'objet d'une note de clarification publiée dans le bulletin de l'AMM d'octobre 2001 pour en préciser l'interprétation. La note n'exclut pas des exceptions à la règle générale (le fait de ne recourir au placebo qu'avec de grandes précautions et seulement lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé), lorsque cela peut être justifié par « des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides ».

³² CIOMS, Recommandations 3 et 10.

³³ Nuffield Council, Paragraphe 7.29, définition du niveau de soin. NBAC, Recommandation 2.3 participation à l'élaboration du protocole.

³⁴ Nuffield Council, Paragraphes 2.32 ; 9.12.

la non-implication des représentants de la communauté dans la définition du protocole³⁶ ou bien la mise à la disposition des participants des acquis de la recherche³⁷.

Dans cet ensemble, la charte de l'ANRS a un statut particulier puisqu'elle émane d'un promoteur qui définit ses responsabilités et s'engage à l'égard des participants, des investigateurs et du pays hôte. La charte pose donc les principes d'une recherche adaptée aux besoins du pays dans lequel elle se déroule et dont le suivi des patients à l'issue de la recherche est prévu par le protocole. De plus, l'adaptation du protocole aux spécificités culturelles et la répartition des bénéfices doivent être établies en collaboration avec les représentants de la communauté.

LES LIMITES À LA MISE EN ŒUVRE

Ces textes tentent tous de répondre aux problèmes posés par la recherche au Sud. Cependant, pour le CNS leur mise en œuvre est difficile. Les textes ne précisent pas toujours quels sont les comités d'éthique, locaux ou étrangers, qui valident les recherches. De plus, alors que les dispositions proposées par les différents textes peuvent éviter des recherches non-éthiques, elles admettent néanmoins des exceptions à la règle à condition d'être justifiées.

En outre, les conflits d'intérêts entre recherche privée et santé publique ne sont pas abordés, de même que les relations ambiguës entre les revues scientifiques et les entreprises privées³⁸.

2 LES RECOMMANDATIONS DU CONSEIL NATIONAL DU SIDA

Le CNS considère que, globalement, les recommandations émises dans les différents textes constituent des avancées positives. Il ne souhaite donc pas reformuler les règles proposées. Mais il constate aussi la difficulté de leur application sur le terrain, prenant acte, sur ce point, de l'opinion de chercheurs soulignant les insuffisances éthiques persistantes de certaines recherches. Le CNS souhaite donc expliciter sa conception de ce qui serait une recherche éthique dans les pays du Sud et proposer des pistes qui permettent d'en améliorer la mise en œuvre.

Les pays en développement doivent faire face à de nombreux défis sanitaires qui absorbent leurs ressources, ce qui pose des problèmes quant au choix des politiques à conduire³⁹. Aussi, le CNS tient-il à rappeler en préalable que si l'épidémie de VIH est l'objet central de sa réflexion, les avancées de la recherche dans ce domaine ne doivent pas se faire au détriment des autres pathologies. Les principes éthiques énoncés doivent donc s'appliquer à toutes les recherches, qu'elles portent ou non sur le VIH.

2.1 L'ARTICULATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE AVEC LA SANTÉ PUBLIQUE

LES PRINCIPES

Dans les textes présentés précédemment, l'accent est mis principalement sur *l'autonomie de la personne individuelle*, considérée comme une valeur centrale. Elle s'incarne principalement dans la règle du *consentement libre et éclairé* qui est le point le plus détaillé dans tous les textes⁴⁰. Le CNS est convaincu de l'importance de ces principes. Il tient pourtant à souligner trois points.

La recherche médicale, qu'il s'agisse d'essais cliniques, de suivis de cohortes, d'enquêtes de sciences sociales, ne concerne pas que des individus : elle intervient dans des sociétés. L'éthique qui la guide doit donc nécessairement comporter *une dimension collective* et, en conséquence, l'importance du principe d'autonomie individuelle ne doit pas masquer celle, également fondamentale, des principes de justice et de solidarité. Les inégalités de développement et les inégalités devant l'accès à la santé doivent être prises en compte. Elles font partie de l'histoire des relations entre les pays du Sud et du Nord et soumettent ces derniers à un devoir de solidarité. Aux yeux du CNS, il faut une définition claire de la finalité sociale d'une recherche en termes d'amélioration possible de

³⁵ Par exemple, les deux textes recommandent que le niveau de soins proposé aux participants soit le plus élevé existant. Cependant, si le recours à un niveau de soins inférieur au meilleur traitement établi est justifié, le comité peut accepter le protocole.

³⁶ NBAC, Recommandations 3.9 ; 3.11 ; 2.3.

³⁷ Nuffield Council, Paragraphes 9.31 ; 9.49.

³⁸ Miller F., Rosenstein D., "Reporting of ethical issues in publications of medical research", *The Lancet*, 360 (9342), pp. 1326-1328. James A., "Medicine, society, and industry", *The Lancet*, 360 (9343), 2002, p. 1346. Collier J., Iheanacho I., *op. cit.*, pp. 1406-1407. *The Lancet*, "The tightening grip of big pharma", 357 (9263), 2001, p. 1141. Angell M., "Investigators' Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries", *op. cit.*

³⁹ Brunet-Jailly J., "Quels critères pour une juste répartition des soins ?", *Esprit*, janvier 2001, pp. 98-113.

⁴⁰ Le nombre de rubriques consacré au recueil du consentement dans chaque texte est de : 7 dans la Déclaration d'Helsinki ; 6 dans le texte du CIOMS ; 13 dans le document du NBAC ; 3 pour le rapport du Nuffield Council ; 4 dans la Charte de l'ANRS.

la santé d'une communauté, sans se limiter aux participants du protocole. Tout manquement sur ce plan constitue, dans les faits, une exploitation.

Sur le plan éthique, comme dans le déroulement de la recherche, la question du consentement de la personne n'est pas première. Elle vient après celle *de la pertinence et de la valeur de la recherche sur le plan scientifique et sur le plan social*⁴¹ : va-t-elle bien – directement ou indirectement, immédiatement ou à moyen terme – accroître la connaissance et/ou améliorer la santé ? Plus généralement, l'éthique de la recherche ne peut être réduite aux procédures régulant le déroulement d'un protocole. Toute recherche devrait conduire à une amélioration effective de la situation sanitaire du pays ou de la communauté concernée. Au démarrage de toute recherche, il importe donc de s'interroger précisément sur les objectifs de santé publique, même limités, pris en compte par le promoteur tels que les améliorations attendues en termes de formation des personnels ou d'équipements ou la mise à disposition des résultats de la recherche.

La prise en compte des enjeux sanitaires du pays d'accueil par les promoteurs et les investigateurs, qu'ils appartiennent à des organismes publics ou privés, ne doit pas se limiter au temps de l'étude. Les uns et les autres bénéficient de la recherche et en retirent des avantages sur le long terme qui doivent être partagés avec les communautés. La responsabilité à l'égard des participants se maintient donc au-delà de la durée de l'essai, ce qui appelle deux remarques. En premier lieu, il ne semble pas acceptable qu'après avoir bénéficié d'un cadre de soins au cours d'une recherche clinique, les participants ne bénéficient plus à son issue d'une prise en charge au moins équivalente. En second lieu, il importe qu'au terme de la recherche le problème de ses retombées en matière de santé publique soit à nouveau posé et les accords éventuellement passés lors de son démarrage mis en œuvre.

UNE RESPONSABILITÉ DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

Les différents textes relatifs à l'éthique de la recherche mettent l'accent sur la responsabilité individuelle des équipes impliquées dans la recherche à l'égard des participants inclus dans le protocole. Le CNS considère que cette perspective est trop restrictive : dans la situation actuelle de l'épidémie de sida, la responsabilité de la communauté scientifique toute entière, ainsi que celle des grands organismes nationaux de recherche, se trouvent engagées vis-à-vis des pays du Sud. Le CNS souligne aussi que, dans le passé, que ce soit dans la rédaction des textes de référence ou pour susciter la réflexion sur le respect des principes face à des cas problématiques, les progrès dans l'éthique de la recherche médicale se sont accomplis en grande partie grâce à la mobilisation des chercheurs et des organismes qui les rassemblent. Aujourd'hui, cette responsabilité est partagée par tous, quelle que soit l'institution de rattachement, publique ou privée, nationale ou internationale. Par leurs échanges quotidiens, la conduite de travaux collectifs ou l'organisation de rencontres scientifiques, les chercheurs forment une véritable communauté internationale. Elle se doit de prendre en compte l'articulation entre la recherche, l'accès aux soins et la santé publique. Les orientations de la recherche devraient traduire cette ambition.

Cependant, les investigateurs ne sont pas seuls responsables. En particulier, il faut rappeler que, du point de vue des principes, les exigences éthiques s'appliquent aussi aux entreprises privées qui contribuent à la recherche. La situation de dénuement des populations et les difficultés auxquelles font face les gouvernements de ces Etats ne peuvent être ignorées par ceux qui tirent profit des avantages offerts par la recherche dans les pays pauvres. Les Etats eux-mêmes ne peuvent être exonérés de leur responsabilité.

2.2 LES VECTEURS DE L'ÉTHIQUE POUR UNE MISE EN ŒUVRE DES PRINCIPES

Le CNS se place délibérément sur le plan des principes. Toutefois, il entend aussi réfléchir à leur mise en œuvre. Actuellement, le non-respect des recommandations de principe ou des procédures proposées n'a pour sanction que la réprobation publique, réduite le plus souvent à la communauté des chercheurs. De même, la justification des manquements aux règles ne constitue une procédure satisfaisante que si une demande de dérogation est examinée par un comité d'éthique informé et exigeant et peut donc, éventuellement, être refusée. Dès lors, en l'absence de dispositifs contraignants, la mise en œuvre des principes éthiques ne peut procéder que d'une volonté forte, s'exerçant dans la durée et engageant, outre la communauté scientifique, différents acteurs dont le pouvoir politique.

Cette mise en œuvre doit pouvoir s'appuyer sur plusieurs vecteurs, en particulier : les comités d'éthique ; les organisations internationales ; les associations de patients et les ONG ; les revues scientifiques. Les cadres réglementaires nationaux et internationaux de la recherche et de l'industrie pharmaceutique peuvent également constituer des instruments utiles. La prise de conscience de l'articulation de la recherche avec la santé publique doit être soutenue de la même manière.

LES COMITÉS D'ÉTHIQUE

Les comités d'éthique apparaissent comme les premiers garants de l'application des règles énoncées par les textes et ils permettent de garantir un niveau minimal de rigueur dans la définition des protocoles. Cependant, devant les problèmes culturels qui peuvent surgir, une évaluation limitée au pays du promoteur peut s'avérer insuffisante. La création de comités d'éthique locaux doit donc être

⁴¹ Emanuel E, Wendler D., Grady C., *op. cit.*

encouragée et soutenue par des organisations qui ne sont pas liées aux promoteurs ou aux investigateurs d'une recherche. Les comités d'éthique doivent également être indépendants du pouvoir politique de leur pays. D'autre part, diverses formes de partenariat entre les pays peuvent être encouragées.

De plus, les comités locaux ne devraient pas limiter leur activité à l'amont de la recherche, mais aussi accompagner celle-ci. Afin de s'assurer au mieux d'une mise en œuvre des principes qu'ils défendent, ils doivent avoir une démarche dynamique de recueil d'information sur les essais en cours sans se cantonner à l'évaluation des projets qui leur sont soumis, participant en cela, en tant que représentant de la société civile, à la politique de santé.

LES ORGANISATIONS INTERNATIONALES

Les organisations intergouvernementales participent au financement des politiques de santé et à l'internationalisation de la recherche clinique. A ce titre, elles doivent veiller à ne pas cautionner des recherches contestables. Les divers modes d'intervention à leur disposition leur permettent également de contribuer à la prise de conscience de cet enjeu, comme l'a fait l'Onusida pour les recherches sur les vaccins⁴². Sur la base des textes existants, les organisations intergouvernementales peuvent donc participer à la mise en œuvre des principes éthiques dans la recherche au Sud et aider à la création de comités d'éthique nationaux. Bien que de natures très diverses, les organisations non-gouvernementales peuvent aussi jouer ce rôle.

LES ASSOCIATIONS DE LUTTE CONTRE LE SIDA

Les associations de défense des malades dans les pays du Nord doivent s'interroger sur les méthodes qui permettent de développer des médicaments destinés en premier lieu aux marchés solvables. La participation légitime des malades à la définition de ces objectifs ne doit donc pas conduire la recherche au Sud à n'être qu'une réponse à des préoccupations des pays riches. Les associations des PED doivent surveiller, dans la mesure de leurs moyens, le respect des principes éthiques par les équipes de recherches. Elles peuvent également contribuer à rendre plus transparentes des recherches conduites par des structures privées. Comme c'est déjà parfois le cas, les associations du Nord doivent soutenir l'activité des associations du Sud et aider les comités d'éthique dans leur travail.

LES DISPOSITIFS RÉGLEMENTAIRES

En s'appuyant sur les dispositifs réglementaires existants et en les complétant, les responsables politiques des pays du Nord peuvent favoriser la mise en œuvre de l'éthique dans la recherche au Sud.

Pour ce qui est des entreprises, les critères d'autorisation de mise sur le marché des médicaments doivent intégrer une dimension éthique conduisant les laboratoires à considérer le respect des principes comme une obligation. Au minimum, la procédure d'autorisation de mise sur le marché doit permettre de relever les éventuels manquements éthiques lors de la mise au point du produit soumis à l'évaluation.

D'une manière plus générale, lors des recherches conduites en France ou en Europe, les promoteurs et les investigateurs respectent un cadre réglementaire défini par le code de la santé publique et une directive européenne⁴³. Ce cadre réglementaire peut être complété afin de s'assurer du respect des principes éthiques dans les pays en développement quand la recherche est financée par des organismes qui en relèvent.

LES RÉGULATIONS PROPRES AU CHAMP DE LA RECHERCHE

Les comités de rédaction des revues scientifiques doivent intégrer le respect des principes éthiques dans leurs critères d'évaluation des articles proposés⁴⁴. De plus, l'exigence d'articulation entre la recherche et la santé publique devrait contribuer à limiter les recherches redondantes dont l'objectif premier peut être la visibilité dans le monde de la recherche au détriment des avancées scientifiques et sanitaires.

L'IMPLICATION NÉCESSAIRE DES ENTREPRISES

Tout en étant un soutien utile à la recherche et au développement du savoir, les entreprises pharmaceutiques peuvent les orienter en partie : elles sont en mesure d'influer sur les publications scientifiques – articles ou revues –, de contrôler partiellement l'information médicale ou de peser sur les politiques de santé⁴⁵. Il est important de réaffirmer que les impératifs financiers et

⁴² Onusida, *Considérations éthiques dans la recherche de vaccins préventifs contre le VIH. Document d'orientation de l'Onusida*, septembre 2001.

⁴³ Article L-209 du code de la Santé publique (loi 88-1138 du 20 décembre 1988 dite loi Hurriet-Sérusclat). La directive 2001/20/CE a pour objet de rapprocher les dispositions législatives des Etats membres.

⁴⁴ Miller F., Rosenstein D., *op. cit.*

⁴⁵ Collier J., Iheanacho I., "The Pharmaceutical industry as an informant", *The Lancet*, 360 (9343), novembre 2002, pp. 1405-1409. Abraham J., "The Pharmaceutical industry as a political player", *The Lancet*, 360 (9344), novembre 2002, pp. 1498-1502. Henry D., Lexchin J., "The Pharmaceutical industry as a medicines provider", *The Lancet*, 360 (9345), novembre 2002, pp. 1590-1595. Dukes M., "Accountability of the pharmaceutical industry", *The Lancet*, 360 (9346), novembre 2002, pp. 1682-1684.

commerciaux des entreprises privées ne sauraient être des facteurs justifiant un moindre respect des principes éthiques et que les industriels appartiennent à la communauté de la recherche.

Depuis le début des années quatre-vingt-dix, le nombre des recherches privées conduites dans des PED augmente fortement et les comités auxquels sont soumis les protocoles ne correspondent pas toujours aux exigences reconnues dans les pays développés⁴⁶. Les CRO qui alimentent cette croissance sont des partenaires à part entière de l'industrie pharmaceutique. Il est donc souhaitable que l'information sur leur activité dans les PED soit accessible et transparente⁴⁷. Les entreprises qui utilisent les services des CRO doivent donc s'assurer que les recherches réalisées pour leur compte ne contreviennent pas aux principes éthiques.

Depuis une dizaine d'années, la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament coordonne la Conférence Internationale d'Harmonisation qui rassemble les agences d'autorisation des médicaments d'Europe, du Japon et des Etats-Unis. Ce travail de rapprochement des normes appliquées dans ces trois entités politiques pourrait intégrer les enjeux éthiques d'une recherche globalisée.

⁴⁶ Department of Health and Human Services, Office of Inspector General, *op. cit.*, pp. 8-9 et p. 15.

⁴⁷ Le code d'éthique dont s'est doté l'*Association of Clinical Research Professionals* apparaît extrêmement succinct. Le cas des études conduites dans les pays en développement n'est pas abordé alors que celles-ci sont en plein développement. Le texte du code d'éthique compte quatorze lignes (www.acrpnet.org/ethics/index.html). Site visité le 11 février 2003.

CONCLUSION

Le processus d'internationalisation croissant du champ de la recherche médicale se traduit par des flux de financements de projets ou d'échanges de scientifiques entre des zones économiquement très différentes. Dans ce contexte, l'éthique de la recherche ne peut reposer sur le seul principe d'autonomie de la personne. La justice doit être un principe fort d'une éthique au service d'une solidarité transnationale. Par conséquent, les protocoles destinés aux pays en développement doivent pouvoir s'articuler avec les programmes de santé publique locaux. La communauté internationale des chercheurs est la garante du respect de ces principes auxquels sont tenues aussi les entreprises privées qui contribuent à la recherche.

La création de comités d'éthique au fait des normes reconnues internationalement est un élément central de l'application de la Déclaration d'Helsinki ou des recommandations du CIOMS. Ils peuvent être conduits à évaluer des protocoles identiques pour des pays différents et, compte tenu des différences culturelles existantes, il peut être judicieux qu'un même projet soit soumis à des comités distincts. Ainsi, une évaluation dans le pays d'origine du promoteur, dans celui où doit se dérouler la recherche, ou en partenariat entre les deux pays, peuvent être des moyens de contribuer à un meilleur fonctionnement des comités locaux.

Des enjeux éloignés de la recherche scientifique guident parfois les travaux, enjeux financiers ou plus simplement de position dans le domaine universitaire. Pour limiter ces risques, les autorités politiques détentrices de pouvoir de sanctions peuvent contribuer à la mise en œuvre de ces principes. En effet, la mention dans des textes réglementaires des problèmes spécifiques posés par la recherche au Sud peut s'avérer un signal fort à destination des différents acteurs concernés. Les organisations intergouvernementales participent déjà à ce processus de mise en œuvre en favorisant les échanges et la rédaction des textes internationaux. Elles peuvent être soutenues dans cet effort de surveillance par les associations et les ONG.

En conséquence, pour le CNS, la conduite de recherches dans les pays en développement doit prendre en considération les éléments suivants :

- Toute recherche doit être articulée avec les objectifs de santé publique du pays dans lequel elle se déroule ;
- Les représentants d'un pays réalisant des recherches dans un autre pays moins développé doivent accepter le lien de responsabilité transnational qu'elles créent de fait.
- La communauté des chercheurs doit assumer une responsabilité collective quant au respect de l'application des principes soulignés dans les différents textes portant sur l'éthique dans la recherche ;
- L'application des recommandations relatives à l'éthique dans la recherche au Sud doit être encouragée par : la communauté des chercheurs ; les comités d'éthique ; les associations de lutte contre le sida ; les entreprises ; les Etats et les organisations régionales ; les organisations internationales.

REMERCIEMENTS

Le Conseil national du sida remercie très vivement les personnes ayant bien voulu être auditionnées par la Commission Internationale :

- MM. les Dr Oscar Benitez et Devaux, Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (9 avril 2002) ;
- Mme Brigitte Bazin, Chargée de l'Action coordonnée *Recherche dans les pays en développement*, Agence Nationale de Recherche contre le Sida (3 juin 2002) ;
- M. Frédéric Bourdier, anthropologue et géographe, chercheur au laboratoire Santé Société et Développement, CNRS UMR 5036, Université Bordeaux II (6 mars 2002) ;
- Mme Anne Fagot-Largeault, Professeur au Collège de France (18 juin 2002) ;
- M. Michel Kazatchkine, directeur de l'Agence Nationale de Recherche contre le Sida (18 juin 2002) ;
- M. Philippe Msellati, épidémiologiste, chargé de recherche, Institut de Recherche pour le Développement (30 avril 2002);
- M. François Simondon, épidémiologiste, directeur de l'unité de recherche *Epidémiologie et prévention*, Institut de Recherche pour le Développement (3 juin 2002) ;
- M. Laurent Vidal, anthropologue, Institut de Recherche pour le Développement (30 avril 2002).