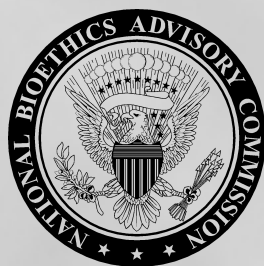




**Questions  
d'éthique et  
de politique  
en recherche  
internationale :  
essais cliniques  
dans les pays  
en voie de  
développement**



Résumé

Bethesda, Maryland  
Avril 2001



---

La Commission consultative nationale de la bioéthique (NBAC) fut établie par décret-loi 12975, signé par le Président Clinton le 3 octobre, 1995. Les fonctions de la NBAC sont définies comme suivant :

- a) la NBAC offrira conseil et recommandations au Conseil national pour les sciences et la technologie et aux autres agences gouvernementales appropriées, sur les sujets suivants :
  - 1) l'applicabilité des programmes gouvernementaux des départements, des agences, ou autres programmes gouvernementaux politiques, affectations, missions, directives, et réglementations, relatifs aux questions de bioéthique liées à la recherche sur la biologie et le comportement humain ; et
  - 2) les applications, y compris les applications cliniques, de cette recherche.
- b) la NBAC identifiera les principes généraux pour gérer la conduite éthique de la recherche, en citant des projets spécifiques uniquement comme illustration de ces principes.
- c) la NBAC ne sera pas responsable de la revue et de l'approbation de projets spécifiques.
- d) en addition de ses réponses aux demandes de conseil et de recommandations provenant du Conseil national pour les sciences et la technologie, la NBAC pourra également accepter des suggestions pour questions à placer en considération auprès du Congrès et du public. La NBAC peut aussi identifier d'autres questions de bioéthique dans le but de fournir son opinion et ses recommandations, sujet à l'approbation du Conseil national pour les sciences et la technologie.

---

National Bioethics Advisory Commission (Commission consultative nationale de la bioéthique)  
6705 Rockledge Drive, Suite 700, Bethesda, Maryland 20892-7979  
Téléphone: 301-402-4242 • Fax: 301-480-6900 • site web : [www.bioethics.gov](http://www.bioethics.gov)

Photo en couverture, coin droit supérieur, courtoisie de James V. Lavery

ISBN 1-931022-23-2

# National Bioethics Advisory Commission (Commission consultative nationale de la bioéthique)

---

## **Harold T. Shapiro, Ph.D., Présidence**

Président  
Université de Princeton  
Princeton, New Jersey

## **Patricia Backlar**

Professeur agrégé de recherche de bioéthique  
Département de Philosophie  
Université de Portland State  
Directeur assistant  
Centre d'éthique dans la santé  
Université de science de la santé de l'Oregon  
Portland, Oregon

## **Arturo Brito, M.D.**

Professeur assistant de pédiatrie clinique  
Ecole de médecine de l'Université de Miami  
Miami, Florida

## **Alexander Morgan Capron, LL.B.**

Henry W. Bruce professeur de droit  
Professeur universitaire de droit et de médecine  
Codirecteur, Centre du Pacifique pour la politique  
de santé et d'éthique  
Université de Californie du sud  
Los Angeles, Californie

## **Eric J. Cassell, M.D., M.A.C.P.**

Professeur clinicien de santé publique  
Collège médical Weill de l'université de Cornell  
New York, New York

## **R. Alta Charo, J.D.**

Professeur de droit et d'éthiques médicales  
Ecoles de droit et de médecine  
L'université du Wisconsin  
Madison, Wisconsin

## **James F. Childress, Ph.D.**

Professeur de Kyle d'études religieuses  
Professeur d'éducation médicale  
Directeur, Institut pour les éthiques pratiques  
Département des études religieuses  
Université de Virginie  
Charlottesville, Virginie

## **David R. Cox, M.D., Ph.D.**

Directeur scientifique  
Sciences de Perlegen  
Santa Clara, Californie

## **Rhetaugh Graves Dumas, Ph.D., R.N.**

Vice recteur émérite, doyen émérite,  
et Lucille Cole professeur de sciences infirmières  
Université du Michigan  
Ann Arbor, Michigan

## **Laurie M. Flynn**

Agrégé confirmé pour la recherche et la politique  
Département de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent  
Université de Columbia  
New York, New York

## **Carol W. Greider, Ph.D.**

Professeur de biologie moléculaire et génétique  
Département de biologie moléculaire et génétique  
Ecole de médecine de l'université de Johns Hopkins  
Baltimore, Maryland

## **Steven H. Holtzman**

Dirigeant en chef des activités  
Millennium Pharmaceuticals, Inc.  
Cambridge, Massachusetts

## **Bette O. Kramer**

Président fondateur  
Richmond Bioethics Consortium  
Richmond, Virginia

## **Bernard Lo, M.D.**

Directeur  
Programme en éthiques médicales  
Professeur de médecine  
L'université de Californie, San Francisco  
San Francisco, California

## **Lawrence H. Miike, M.D., J.D.**

Kaneohe, Hawaii

## **Thomas H. Murray, Ph.D.**

Président  
The Hastings Center  
Garrison, New York

## **William C. Oldaker, LL.B.**

Associé principal  
Oldaker and Harris, L.L.P.  
Washington, D.C.  
Co-Fondateur et avocat général  
NeuralStem Biopharmaceuticals Ltd.  
College Park, Maryland

## **Diane Scott-Jones, Ph.D.**

Professeur  
Département de Psychologie  
Collège de Boston  
Chestnut Hill, Massachusetts



# Personnel et experts conseils de la Commission consultative nationale pour la bioéthique

---

## **Directeur général**

Eric M. Meslin, Ph.D.

## **Personnel de recherche**

Douglas Berger, M.Litt., *Analyste de Programme*

Glen Drew, M.S., J.D., *Analyste principal de politique de recherche*

Elisa Eiseman, Ph.D., *Analyste principal de recherche*

Ellen Gadbois, Ph.D., *Analyste principal de politique*

Stu Kim, J.D., *Analyste de programme* (jusqu'octobre 2000)

Kerry Jo Lee, *Analyste de programme*

Anne Drapkin Lyerly, M.D., *Boursier Greenwall*  
(juin–août 2000)

Ayodeji Marquis, *Interne* (jusque juillet 2000)

Debra McCurry, M.S., *Spécialiste de l'information*

Alice K. Page, J.D., M.P.H., *Gérant de projet /Analyste principal de politique*

Robert S. Tanner, J.D., *Analyste de recherche*  
(jusque février 2000)

## **Experts conseils**

Burness Communications, *Expert conseil sur les communications*

Sara Davidson, M.A., *Editeur*

Liza Dawson, Ph.D., *Expert conseil pour la recherche*

Kathi E. Hanna, M.S., Ph.D., *Expert conseil éditorial*

Tamara Lee, *Concepteur graphique*

Ruth Macklin, Ph.D., *Expert conseil principal*  
(jusque juillet 2000)

## **Personnel administratif**

Nicole Baker, *Technicienne administrative*

Jody Crank, *Assistant auprès du directeur général*

Evadne Hammett, *Gestionnaire d'administration*

Margaret C. Quinlan, *Chef de bureau*

Sherrie Senior, *Secrétaire*



---

# Résumé

## Introduction

**D**urant les dernières années, la nature de plus en plus globalisée de la recherche sur la santé, et en particulier sur la conduite des essais cliniques impliquant des participants humains,<sup>1</sup> a souligné un nombre de questions d'éthique, spécialement pour les situations où les chercheurs ou les parrains de cette recherche d'un pays désirent conduire des recherches dans un autre pays. Les études en question peuvent simplement être un moyen d'aider un pays hôte faire face à un problème de santé publique, ou elles peuvent refléter l'impression du parrain de la recherche qu'une location à l'étranger représente un site plus pratique, efficace ou présentant moins de problèmes pour la conduite d'un essai clinique particulier. Elles peuvent en outre représenter un effort joint en vue de faire face à une importante question de santé confrontée par les deux entités concernées.

Alors que la cadence et l'étendue de la recherche biomédicale collaboratrice internationale ont augmenté durant les dix dernières années, des questions présentées depuis longtemps déjà sur l'éthique de la conception, la conduite, et le suivi des essais cliniques internationaux ont refait surface. Certaines de ces questions ont commencé à prendre une place centrale en raison de la préoccupation provoquée par la recherche conduite par les scientifiques des nations plus prospères dans les nations moins favorisées étant plus lourdement chargées par la maladie, et pouvant quelquefois être jugée comme une charge imposée qui est éthiquement inappropriée sur le pays hôte, tout autant que ceux participants aux essais de cette recherche. Le potentiel d'une telle exploitation est la cause d'une mobilisation

en vue d'assurer que toutes les protections sont en place pour toutes les personnes participantes aux essais cliniques internationaux.

Tout comme les autres rapports de la Commission consultative nationale pour la bioéthique (NBAC), plusieurs questions et activités ont décidé la Commission à prendre une position sur le sujet. Premièrement, plusieurs membres du public ont suggéré que le mandat de la NBAC d'examiner la protection des droits et du bien-être des participants humains dans la recherche, soit étendu à la recherche internationale conduite et parrainée par des intérêts des Etats-Unis. De ce fait, une dimension particulière de la recherche conduite internationalement a attiré une grande attention, basée sur la préoccupation posée si, soit les règles et réglementations existantes et normalement gouvernant la conduite des chercheurs des Etats-Unis, ou autres soumis aux réglementations des Etats-Unis, restent appropriées dans le contexte de la recherche internationale, ou soit si elles compliquent ou frustrant d'une façon non-nécessaire des projets de recherche éthiquement solides et valides.

Une seconde circonstance –un changement de scène de la recherche internationale- est aussi pertinente. D'une façon de plus en plus fréquente, les scientifiques des pays en voie de développement sont plus engagés comme collaborateurs dans la recherche, puisque beaucoup des pays desquels ces chercheurs proviennent ont développé leur capacité de contributions techniques aux projets de recherche et à la revue éthique appropriée des protocoles de recherche. Bien que la source des fonds pour une telle recherche collaboratrice continuera vraisemblablement à provenir des pays

développés et plus riches, les collaborateurs des pays en voie de développement cherchent – d’une façon justifiable- à devenir des partenaires plus complets et plus égaux dans les entreprises de recherche. Finalement, le climat courant de la recherche internationale reflète également l’importance croissante des essais cliniques conduits par les sociétés pharmaceutiques, biotechnologiques, et d’appareils médicaux. Quelques observateurs concluent que les forces du marché ont placé une plus grande pression sur les sociétés privées pour les pousser à devenir plus efficaces dans la conduite de la recherche, ce qui peut –sans vigilance- compromettre la protection des participants aux recherches. En dépit du fait que l’étendue, la véracité, et les forces de ces pressions sont largement débattues, il est cependant clair que de telles pressions peuvent exister sans regard pour la source des fonds.

### **Portée de ce rapport**

Ce rapport présente les questions éthiques élevées lorsque la recherche qui est sujette à la réglementation des Etats-Unis, est parrainée ou conduite dans des pays *en voie de développement*, où les compétences techniques ou autres ressources essentielles sont relativement restreintes. Dans ce contexte, l’attention de la Commission était ciblée sur la conduite des *essais cliniques* relatifs aux adultes compétents, en particuliers les essais –tels que Phase III des études sur les médicaments- pouvant mener au développement de traitements efficaces nouveaux. Des questions éthiques complexes et importantes sont attendues être plus pressantes dans les essais cliniques que dans beaucoup d’autres investigations de recherches ; de ce fait, le point central de ce rapport a été limité en conséquence. Bien que la plupart de la discussion contenue dans ce rapport soit applicable aux autres types de recherche, les caractéristiques particulière des opérations de recherche autres que les essais cliniques méritent probablement leur propre évaluation éthique.

Ce rapport se centre sur les exigences principales d’éthique autour de la conduite des essais cliniques conduits par les intérêts des Etats-Unis à l’étranger, et en particulier le besoin que de tels essais soient directement pertinents aux besoins de santé du pays hôte. D’autres sujets majeurs approchés comprennent

les questions éthiques entourant le choix de la conception de la recherche, spécialement dans les situations où un contrôle du placebo est proposé lorsqu’un traitement efficace est connu exister ; les questions s’élevant dans le procédé d’un accord informé parmi les cultures dont les normes de comportement différent de celles des Etats-Unis ; quels bénéfices devraient être fournis aux participants de la recherche et par qui, après la conclusion de leur participation aux essais ; et quels bénéfices, le cas échéant, devraient être disponibles aux autres dans la communauté ou le pays hôte. Finalement, il propose des recommandations relatives aux besoins, pour pays développés, d’assister les pays en voie de développement à bâtir leur capacité de devenir des partenaires complets dans la recherche internationale. Jusque l’atteinte de ce but cependant, les recommandations sont faites sur la façon dont les Etats-Unis doivent procéder dans les situations où les systèmes de protection des participants humains équivalents à ceux offerts aux Etats-Unis n’ont pas encore été établis.

### **Exigences essentielles pour la conduite éthique des essais cliniques**

Beaucoup des questions d’éthique concernant le traitement des participants humains dans la recherche internationale sont les mêmes que celles élevées en conjonction avec la recherche conduite aux Etats-Unis.<sup>2</sup> Elles comprennent, parmi d’autres, choisir le sujet de la recherche et la conception appropriée ; assurer une revue scientifique et éthique préalable du protocole proposé ; sélectionner les participants équitablement ; obtenir un consentement volontaire informé ; fournir le traitement approprié aux participants pendant et après l’essai. Ces questions sont consistantes avec les principes dûment avalisés dans beaucoup de documents d’éthique de recherche internationaux.

#### **La NBAC**

NBAC considère que deux types d’exigences d’éthiques –de fond et procédurale- doivent être prudemment considérés et distingués lorsqu’une recherche humaine est conduite, sans regard pour la location. Les principes énoncés dans le *rapport Belmont : Ethical Principles and Guidelines for the Protection of*



*Human Subjects of Research* (Principes d'éthique et lignes de conduites pour la protection des sujets humains de la recherche) sert comme fondation pour les exigences d'éthique substantives incorporées dans le système de protection des participants humains aux Etats-Unis. Le rapport Belmont fait valoir trois principes d'éthique de base, fournissant une structure analytique pour la compréhension de beaucoup de questions d'éthiques s'élevant de la recherche comprenant des participants humains : le respect envers les personnes, la bienfaisance, et la justice. La NBAC considère que pour être éthiquement solide, la recherche conduite avec les êtres humains doit, *au minimum*, être consistante avec les principes d'éthique soulignés dans le *Rapport Belmont*. En addition de cela, la recherche éthiquement solide doit satisfaire un certain nombre d'exigences *procédurales*, y compris une revue éthique préalable par un organisme qui est compétent pour évaluer la conformité avec ces principes d'éthique de fond. Les réglementations de recherche des Etats-Unis font aussi valoir des règles plus spécifiques en vue de guider les comités de revue d'éthique<sup>3</sup> (et les chercheurs) dans leur travail. La NBAC considère que dans la conduite d'essais cliniques à l'étranger, les chercheurs et les parrains des Etats-Unis, doivent se conformer à ces exigences d'éthique de fonds pour la protection des participants humains de la recherche.

La recommandation 1.1 énonce les protections devant être fournies pour les participants dans les essais cliniques parrainés par le gouvernement des Etats-Unis, qu'ils soient conduits à l'intérieur du pays ou à l'étranger.<sup>4</sup> Bien que les lois et des réglementations existantes des Etats-Unis imposent des limites sur l'étendue sur laquelle la recherche hors fonds du gouvernement fédéral est sujette à la surveillance, la Commission considère que ces exigences doivent s'étendre à tous les essais cliniques, sans regard pour le parrainage ou le dirigeant de ces essais.

**Recommandation 1.1 : le gouvernement des Etats-Unis ne doit pas parrainer ou conduire des essais cliniques qui ne fournissent pas, au minimum, les protections éthiques suivantes :**

a) revue de recherche préalable par un comité(s) de revue d'éthique ;

- b) minimisation du risque envers les participants de la recherche ;
- c) risques de danger raisonnables en relation avec les bénéfices potentiels ;
- d) soins adéquats et compensation aux participants pour préjudices directement reçus durant la recherche ;
- e) consentement individuel informé de tous les adultes compétents participants dans la recherche ;
- f) regard égal pour tous les participants ; et
- g) distribution équitable des charges indirectes et des bénéfices de la recherche.

**Recommandation 1.2 : La Food and Drug Administration (FDA) ne doit pas accepter des données obtenues d'essais cliniques ne fournissant pas les protections d'éthiques substantives énoncées sous Recommandation 1.1.**

## **Faculté de réponse aux besoins de santé de la population**

Parrainer ou conduire de la recherche dans les pays en voie de développement pose fréquemment des problèmes spéciaux s'élevant des effets combinés d'histoires, de cultures, de politiques, de systèmes juridiques, et de situations économiques distincts. De plus, dans les pays où la misère extrême afflige tant de personnes, les services de santé primaires sont généralement inadéquats, rendant une majorité de la population incapable de gagner accès aux produits et aux services les plus élémentaires de santé. Comme résultat de ces conditions difficiles, les habitants de ces pays sont le plus souvent vulnérables en situations (telles qu'essais cliniques) dans lesquelles une promesse d'une santé meilleure semble être à leur portée.

Soit provenant du parrain de la recherche soit du gouvernement des Etats-Unis ou d'une organisation du secteur privé, une justification quelconque est nécessaire pour conduire une recherche à l'étranger, autre qu'un ensemble d'exigences réglementaires ou éthiques restreignant et difficile. De plus, lorsque les Etats-Unis (ou tout autre pays développé) proposent de

parrainer ou de conduire une recherche dans un autre pays lorsque la même recherche ne pouvait pas être conduite éthiquement dans le pays parrain, les questions d'éthique deviennent plus profondes et la recherche nécessite de ce fait même une justification plus rigoureuse.

Pour satisfaire au principe de bienfaisance, les risques présents dans toute recherche avec des êtres humains doivent être raisonnables en relations avec les bénéfices potentiels. Simplement, le point central de toute évaluation de risque est le préjudice potentiel aux participants eux-mêmes de la recherche (en termes de probabilité et de magnitude), bien que les risques envers les autres sont tout autant valables. Les bénéfices potentiels mesurés contre de tels risques peuvent comprendre ceux qui s'ajouteront à la connaissance humaine, ainsi que ceux dont les vies seront améliorées dans le présent et dans le futur en raison de la recherche. De plus, certains des bénéfices doivent bénéficier au groupe dont les participants de la recherche sont sélectionnés. La NBAC comprend que le principe de justice d'exiger qu'une population, spécialement une qui est vulnérable, ne doit pas être le centre de la recherche sauf si les bénéfices potentiels de la recherche seront dirigés vers ce groupe après la fin des essais. Par conséquent, dans le contexte de la recherche internationale –et particulièrement lorsque la population d'un pays en voie de développement est approchée comme source de participants- l'éthique des Etats-Unis et internationale nécessite non seulement que les risques de cette recherche soient raisonnables en relation avec ses bénéfices potentiels, mais aussi qu'ils répondent aux besoins de santé de la population étudiée. Ceci, car en accord avec les principes de bienfaisance et de justice, uniquement la recherche répondant à ces besoins peut offrir des bénéfices applicables à cette population.

**Recommandation 1.3 : les essais cliniques conduits dans les pays en voie de développement doivent être limités aux études répondant aux besoins de santé du pays hôte.**

## Choisir une conception de recherche et applicabilité de la santé intermédiaire

Faire une détermination sur la conception appropriée d'un essai clinique dépend de considérations contextuelles variées, et ce qui peut sembler être une conception éthique acceptable pour une situation pourrait être problématique dans une autre. Par exemple, il peut être considéré comme un manque d'éthique de conduire un essai clinique pour une condition de santé dans un pays dans lequel cette condition n'est probablement pas trouvée. Par comparaison, le même essai peut être tout à fait approprié s'il est conduit dans un environnement où les résultats pourraient être importants à la population locale. Une question plus difficile est si une conception de recherche qui ne pourrait pas être mise en place éthiquement dans le pays parrain pourrait être éthiquement justifiable dans le pays hôte lorsque le problème de santé en question est commun aux deux pays.

Dans ce rapport, la NBAC est tout spécialement intéressée à la question suivante : *Une conception de recherche qui ne pourrait pas être mise en place éthiquement dans le pays développé parrain, peut-elle être éthiquement justifiable dans le pays dans lequel la recherche est conduite ?* Dans tous les cas, il existe une nécessité éthique de choisir une conception qui minimise le risque de créer un détriment aux participants humains dans les essais cliniques, et aussi qui ne les exploite pas. En raison du fait que le choix d'une conception d'étude pour n'importe quel essai dépendra de ces aspects ainsi que d'autres facteurs, il serait inapproprié –et même préjudiciable- de prescrire toute conception d'étude particulière comme éthique pour toutes les situations de recherche. Cependant, sous certaines conditions spécifiées, une ou autre conception peut être considérée comme préférable éthiquement.

**Recommandation 2.1 : Les chercheurs doivent fournir une justification complète de la conception de la recherche à être suivie auprès du comité de revue d'éthique, y compris les procédures prévues pour minimiser les risques présentés aux participants.**

### **Offrir un traitement effectif établi comme témoin**

Depuis la perspective de la protection des participants humains en recherche, l'une des questions les plus critiques en conception d'essai clinique est relative à l'utilisation et au traitement de groupes témoins, qui sont souvent un composant essentiel dans la méthodologie utilisée afin de prévenir les opinions préconçues. Bien que les placebos soient un témoin fréquemment utilisé pour les essais cliniques, il devient de plus en plus courant de comparer une intervention expérimentale à un traitement existant effectif établi. Ces types d'études sont appelés *études témoin actif* (ou témoin positif), qui sont souvent extrêmement utiles dans les cas dans lesquels il ne serait pas éthique de donner un placebo aux participants sans poser des risques inacceptables à leur santé ou leur bien-être.

Au sein du contexte de traitement actif en même temps que les témoins, il est utile de considérer si, et s'il en est ainsi, sous quelles circonstances les chercheurs et les parrains ont-ils une obligation de fournir un traitement effectif établi au groupe témoin même si cela n'est pas disponible dans le pays hôte. Ce rapport adopte la phrase *un traitement effectif établi* pour se référer au traitement qui est *établi* (il a reçu une acceptation étendue par la communauté médicale) et *effectif* (il rencontre autant de succès qu'un autre dans le traitement de maladie ou condition). Cela ne signifie pas que le traitement est couramment disponible dans ce pays particulier.

Les investigateurs doivent expliquer prudemment, et les comités de revue d'éthique doivent examiner soigneusement la justification pour la sélection d'une conception de recherche, y compris le niveau de soin fourni au groupe témoin. Si, dans un essai clinique proposé, un groupe témoin reçoit moins de soins qui ne seraient disponibles sous des circonstances idéales, la responsabilité de l'investigateur de justifier la conception devrait être plus lourde. De plus, les représentants du pays hôte, y compris les scientifiques, les fonctionnaires et les personnes ayant la condition sous étude, doivent avoir une voix forte durant la détermination qu'un essai proposé est approprié.

**Recommandation 2.2 :** les chercheurs et les parrains doivent créer des conceptions d'essais cliniques qui fournissent aux membres d'un quelconque groupe témoin un traitement effectif établi, qu'un tel traitement soit, ou non, disponible dans le pays hôte. Toute étude qui ne fournit pas un traitement efficace établi doit inclure une justification pour l'utilisation d'une conception alternative. Les comités de revue d'éthique doivent évaluer la justification fournie, y compris les risques aux participants, et l'acceptabilité éthique générale de la conception de la recherche.

### **Engagement de la communauté dans la conception et la mise en place de la recherche**

Durant les trois dernières décennies, les chercheurs ont de plus en plus engagé les communautés délibérément dans la conception de la recherche. De plus, les participants en recherche, les porte-parole sur la santé, et autres membres des communautés desquelles les participants sont recrutés, ont demandé et dans certains cas exigé, leur inclusion dans la conception des essais cliniques. Dans leur consultation avec la communauté, les chercheurs gagnent souvent un aperçu sur la question de la nécessité de la recherche et des besoins de santé de la dite communauté. De plus, la consultation avec la communauté peut améliorer le procédé de consentement informé et résoudre les problèmes provenant de ce procédé en raison de l'utilisation de concepts difficiles et inconnus. De telles discussions peuvent fournir une connaissance approfondie sur la question de balance des bénéfices et des préjudices de l'étude, sont considérées comme acceptables, et si les procédures d'intervention et de suivi sont satisfaisantes. La consultation avec la communauté est particulièrement importante lorsque le chercheur ne partage pas la culture ou les coutumes de la population parmi laquelle les participants pour la recherche sont recrutés.

**Recommandation 2.3 :** les chercheurs et les parrains doivent impliquer les représentants de la communauté des participants potentiels au cours de la conception et de la mise en place des projets de recherche. Les chercheurs doivent

décrire la façon dont ils se proposent d'impliquer ces participants dans leur protocole, et les comités de revue d'éthique doivent analyser l'acceptabilité de ce procédé. Lorsque les représentants d'une communauté ne seront pas impliqués, le protocole présenté au comité d'éthique justifiera la raison pour laquelle une telle implication n'est pas possible ou même applicable.

### Traitement des participants juste et respectueux

Cette obligation d'obtenir un consentement volontaire informé des participants humains avant qu'ils soient enrôlés dans la recherche est un aspect fondamental de l'éthique de la recherche. Cet aspect fut la première exigence proclamée dans le Code de Nuremberg de 1947, et il se trouve dans tous les codes nationaux et internationaux publiés subséquemment, les réglementations et les lignes de conduite, relatifs à l'éthique de la recherche y compris dans ceux de beaucoup de pays en voie de développement.

Cependant, la discussion se poursuit sur la valeur et l'importance d'approches procédurières particulières sur le consentement informé dans les autres pays. Des problèmes d'interprétation et d'application à cette exigence d'obtenir un consentement volontaire informé – et ses principes d'éthique sous-jacent – s'élèvent pour les chercheurs, les comités de revue d'éthique et autres. Dans certains pays, les méthodes utilisées dans les études basées aux Etats-Unis pour l'identification de groupes d'étude appropriés, l'enrôlement d'individus depuis ces groupes dans un protocole, et l'obtention d'un consentement volontaire informé peut ne pas réussir en raison de standards culturels ou sociaux différents. Faire face à la question relative au développement de méthodologies alternatives demande une attention soignée des questions d'éthique impliquées dans le recrutement des participants de la recherche et l'obtention de leur consentement, nécessaire en vue d'assurer la justice dans la conduite de la recherche et d'éviter le risque d'exploitation.

**Recommandation 3.1 : la recherche ne doit pas dévier de la norme éthique de fond du consentement volontaire informé. Les chercheurs ne doivent pas proposer, les parrains ne doivent pas soutenir, et les comités sur la revue d'éthique ne doivent pas approuver toute recherche qui dévie de cette norme d'éthique de fond.**

### Divulgence des exigences

Les exigences de divulgation de base pour satisfaire aux provisions sur le consentement informé dans les réglementations sur la recherche des Etats-Unis, sont ciblées sur l'information dont un participant potentiel nécessite en vue de décider s'il désire participer à cette étude ou non. L'obligation de divulgation de l'information dans le cadre de la recherche ordinairement excède celle de divulgation des contextes cliniques. En effet, l'étendue de la divulgation de l'information médicale envers les patients dans le cadre clinique diffère parmi les cultures, et peut influencer les jugements sur le degré et le genre d'information devant être divulgués dans le cadre de la recherche. Aux Etats-Unis, les obligations de divulgation de l'information aux participants potentiels dans la recherche sont spécifiques et détaillées (45 CFR 46.116). La Commission a décelé quelques évidences que la divulgation relative au diagnostic et au risque, à la conception de la recherche et aux bénéfices possibles post-essai, n'est pas toujours clairement présentée en essais cliniques conduits dans les pays en voie de développement, même si l'on considère que les réglementations présentes des Etats-Unis comprennent ces obligations. Par exemple, une obligation de divulgation dans les réglementations des Etats-Unis est ciblée sur les bénéfices potentiels : « une description de tous les bénéfices au sujet ou à tout autre de ce qui peut raisonnablement être attendu de la recherche » (45 CFR 46.116(a)(1)). Traditionnellement, une telle divulgation a été obligatoire pour assurer que les participants potentiels comprennent qu'il existe une possibilité que l'intervention elle-même puisse leur être bénéfique durant leur enrôlement dans l'étude. Il n'existe cependant aucune mention spécifique sur les *bénéfices post-essai* dans les réglementations courantes des Etats-Unis. La Commission considère que puisque cette

information impacte la décision des participants de participer à l'étude, les participants potentiels doivent être informés des bénéfices potentiels, s'ils existent, qu'ils peuvent recevoir après la fin de l'essai.

**Recommandation 3.2 :** les chercheurs doivent développer des moyens culturellement appropriés pour divulguer l'information nécessaire à l'adhérence des normes d'éthique de fond sur les consentements informés, et apporter une attention particulière à la divulgation relative au diagnostique et au risque, la conception de la recherche ainsi que les bénéfices post-essai. Les chercheurs doivent décrire la procédure qu'ils prévoient utiliser pour la divulgation de cette information aux participants, dans leurs protocoles.

**Recommandation 3.3 :** les comités de revue d'éthique doivent requérir que les chercheurs incluent, comme faisant partie de leur procédé de consentement et dans les documents de consentement, l'information sur les bénéfices, s'ils existent, qui seront disponibles aux participants de la recherche lorsque leur participation dans l'étude en question est terminée.

### Assurer la compréhension

Dans certaines cultures, le système de croyances des participants potentiels de la recherche n'explique pas la santé et la maladie en utilisant les concepts et les termes de la science et de la technologie médicale moderne. Cependant, en dépit de cette barrière possible à la compréhension satisfaisante, s'ils sont disposés à prendre le temps et produire l'effort nécessaire dans cette voie, les chercheurs sont souvent capables de créer des mesures pour vaincre cette barrière. En dépit des difficultés connues de l'administration de tests de compréhension, la NBAC soutient l'idée de l'incorporation de tels tests dans les protocoles de recherche.

**Recommandation 3.4 :** les chercheurs doivent développer des procédures pour assurer que les participants potentiels possèdent une bonne compréhension de l'information fournie dans le procédé de consentement et doivent décrire ces procédures dans leurs protocoles de recherche.

**Recommandation 3.5 :** les chercheurs doivent entrer en consultation avec les représentants de la communauté en vue de développer des moyens innovateurs et efficaces de communiquer toute l'information nécessaire dans une manière compréhensible par les participants potentiels. Lorsque les représentants de la communauté ne sont pas impliqués dans ce processus, le protocole présenté au comité de revue d'éthique doit justifier la raison pour laquelle une telle implication est impossible ou valide.

### Reconnaître le rôle des autres dans le procédé de consentement

Dans certaines cultures, les investigateurs doivent obtenir la permission du chef de la communauté ou du conseil du village avant d'approcher les participants potentiels de la recherche. Cependant, il est crucial de distinguer entre d'une part l'obtention de la permission d'entrer dans une communauté dans le but de conduire une recherche, et d'autre part l'obtention du consentement informé individuel. Dans leurs rapports, les experts-conseils ont tous notés que le rôle des chefs de communautés ou les Anciens font part intégrale du procédé de recrutement de participants pour la recherche. Bien que ces rapports utilisent typiquement la terminologie de *consentement* pour se référer à la permission de la communauté ou de l'autorisation du chef de la communauté envers les chercheurs afin que ces derniers aient la possibilité d'approcher les individus, la NBAC utilisera ce terme pour se référer à la permission ou l'autorisation donnée par un individu étant recruté comme participant dans la recherche.

Le besoin d'obtenir la permission du chef de la communauté avant d'approcher les individus, ne signifie en aucun cas de compromettre la norme d'éthique exigeant le consentement volontaire informé de l'individu pour participer à la recherche. Gagner la permission d'un chef de communauté n'est pas différent, dans beaucoup de circonstances, de l'exigence commune dans ce pays d'obtenir la permission d'un directeur d'école avant d'enrôler les élèves dans une recherche, ou encore d'un directeur de maison de santé avant d'approcher les résidents. Un problème d'éthique s'élève uniquement lorsque le chef de la communauté place une certaine pression sur les membres de la

communauté afin de les forcer à participer, et de ce fait compromettant le consentement volontaire de l'individu. Aux vues de la NBAC, si le système politique d'un pays ou la situation locale rend le consentement volontaire de l'individu impossible et ce fait est connu préalablement, dans ce cas où les chercheurs des Etats-Unis ne peuvent pas adhérer à la norme d'éthique de fond du consentement informé, il serait inapproprié qu'ils choisissent un tel cadre.

**Recommandation 3.6 : dans les lieux où la culture ou la coutume nécessite qu'une permission soit obtenue du représentant de la communauté avant que les chercheurs puissent approcher les participants potentiels dans la recherche, les chercheurs doivent être sensibles à ces exigences locales. Cependant, en aucun cas la permission d'un représentant d'une communauté ou d'un conseil remplacera l'obligation d'obtenir un consentement volontaire informé d'un individu compétent.**

**Recommandation 3.7 : les chercheurs doivent s'efforcer d'assurer que les individus consentent à participer dans la recherche sans coercition ou incitation excessive de la part des chefs ou des représentants des communautés.**

### Membres Familiaux

Il est de coutume dans certaines sociétés, bien que non requis, que les autres membres de la famille d'un participant potentiel dans la recherche soient impliqués dans le processus de consentement informé. Par exemple, dans les cultures dans lesquelles les hommes parlent pour leurs filles adultes célibataires et les maris parlent pour leurs femmes, une femme peut ne pas avoir la possibilité de consentir à sa participation dans la recherche pour elle-même et par elle-même. Dans la plupart des cas, le besoin d'impliquer la famille n'est pas un substitut pour le consentement individuel, mais est plutôt considéré comme une étape supplémentaire dans le procédé. Dans beaucoup de cas, les membres de la famille peuvent être approchés avant qu'un individu soit demandé de participer dans un projet de recherche. Cependant, rechercher la permission des membres de la famille sans impliquer les participants potentiels de la

recherche se sépare clairement de la norme d'éthique du consentement informé. D'un autre côté, les participants potentiels peuvent aussi choisir d'impliquer les autres, tels que les membres de la famille, dans le procédé de consentement. En effet, impliquer les membres de la famille ou les membres de la communauté dans le procédé de consentement informé ne diminue pas, et même souligne, la capacité de l'individu à faire ses propres choix et de donner son consentement informé (ou son refus).

Il est souvent possible d'obtenir le consentement individuel informé, qui peut nécessiter et en fait bénéficier de l'implication de la famille ou des membres de la communauté, tout en préservant les normes culturelles. Une telle implication s'étend de l'offre de feuilles d'information écrite pour les participants potentiels afin qu'ils puissent les partager et les discuter avec les membres de leurs familles, aux réunions communautaires durant lesquelles l'information est présentée sur la recherche, et un consensus communautaire est obtenu. Lorsque le participant potentiel désire impliquer les membres de la famille dans la discussion de consentement, le chercheur doit prendre les mesures appropriées pour tenir compte de ce besoin.

**Recommandation 3.8 : lorsqu'un participant potentiel d'une recherche désire impliquer les membres de la famille dans le procédé de consentement, le chercheur doit prendre les mesures appropriées pour tenir compte de ce besoin. Cependant, en aucun cas la permission des membres de la famille remplacera la nécessité du consentement volontaire informé d'un individu compétent.**

### Consentement des femmes

Une obligation stricte que le mari doit tout d'abord accorder sa permission avant que les chercheurs puissent enrôler sa femme dans la recherche, traite la femme comme subordonnée à son mari et comme moins qu'un individu tout à fait autonome. En réalité, il peut devenir impossible de conduire une recherche sur des problèmes de santé communs et sérieux qui affectent uniquement les femmes sans impliquer le mari

dans les procédures de consentement. Dans de tels cas, une conséquence vraisemblable serait le manque de connaissances sur lesquelles les décisions de soins de santé seraient basées pour les femmes de ce pays. Le prospect de refuser un bénéfice substantiel pour toutes les femmes dans une culture ou un pays permet une exception limitée de l'obligation que les chercheurs utilisent les mêmes procédures dans le procédé de consentement des femmes que pour les hommes, qui permettrait d'obtenir la permission d'un homme en plus du consentement propre de la femme.

**Recommandation 3.9 : les chercheurs doivent utiliser les mêmes procédures dans le procédé de consentement informé pour les femmes et les hommes. Cependant, les comités de revue d'éthique peuvent accepter un procédé de consentement dans lequel le consentement individuel d'une femme de participer dans une recherche est en supplément à la permission d'un homme si toutes les conditions suivantes sont présentes :**

- a) il serait impossible de conduire la recherche sans obtenir une telle permission supplémentaire ; et
- b) ne pas conduire cette recherche pourrait dénier les bénéfices potentiels aux femmes du pays hôte ; et
- c) des mesures pour le respect de l'autonomie de consentement d'une femme de participer à la recherche sont tenues en compte dans la plus grande mesure du possible.

En aucun cas une femme adulte compétente sera enrôlée dans une recherche seulement sous le consentement d'une autre personne ; son consentement individuel est toujours requis.

### **Minimiser le concept thérapeutique mal formé**

Une barrière à la compréhension applicable, et aux aspects importants de toute recherche proposée, est ce qui a été appelé le *concept thérapeutique mal formé*. Ce terme se réfère à l'impression que le but d'un essai clinique est de bénéficier au patient individuel plutôt

que de rassembler des données dans le but de contribuer à la connaissance scientifique générale. Le concept thérapeutique mal formé a été documenté dans une gamme large de pays développés et aussi de pays en voie de développement.

Il est important de distinguer la confusion qui s'élève du concept thérapeutique mal formé depuis une considération connexe. Dans le cadre de la recherche, les participants reçoivent souvent des soins cliniques bénéfiques. Dans certains pays en voie de développement, le type et le niveau des soins cliniques fournis aux participants de la recherche peuvent ne pas être disponibles aux individus à l'extérieur du contexte de la recherche. Il n'est pas faux de croire que les participants recevront probablement de bons soins cliniques durant la recherche. Il est cependant faux de croire que le but des essais cliniques est d'administrer un traitement plutôt que de conduire une recherche. Les chercheurs doivent rendre très clair aux participants de la recherche, par le procédé de consentement initial et tout au cours de l'étude, quelles activités représentent les éléments de la recherche et quels éléments sont des soins cliniques.

**Recommandation 3.10 : les chercheurs travaillant dans les pays en voie de développement doivent indiquer dans leurs protocoles de recherche, comment ils minimiseront la possibilité que les participants potentiels soient sous la fausse assumption que le but de la recherche et l'administration d'un traitement, plutôt que la contribution aux connaissances scientifiques (voir également la Recommandation 3.2).**

### **Mention des exigences procéduriales dans le procédé de consentement**

Un nombre de questions peuvent s'élever durant le procédé d'obtention du consentement informé, qui demandent une analyse approfondie avant de déterminer quand il est nécessaire d'obtenir un consentement par écrit et quand un consentement oral est permis ; lorsque, si jamais, il est approprié de retenir des informations applicables et importantes des participants potentiels ; le besoin de certaines cultures

d'obtenir la permission d'un chef de la communauté ou d'un membre familial avant de rechercher le consentement de l'individu ; les normes de divulgation pour les participants de la recherche dans les cultures dans lesquelles le manque d'information de base sur la science moderne ou le rejet des explications scientifiques sur la maladie en faveur de croyances non-scientifiques traditionnelles.

En raison des variations culturelles qui peuvent s'élever dans les essais cliniques internationaux, la Commission était tout spécialement intéressée aux problèmes qui peuvent se développer lorsqu'on s'attend à ce que les chercheurs dans les pays en voie de développement adhèrent strictement aux impératifs procéduriers et de fond des Etats-Unis pour le consentement informé. La NBAC était particulièrement intéressée à explorer des moyens de traiter la situation qui se présente lorsque les différences culturelles entre les Etats-Unis et les autres pays, rendent difficile ou impossible d'adhérer strictement aux réglementations stipulant des procédures particulières pour obtenir un consentement informé des participants individuels. En général, il est important de distinguer les difficultés procédurières de celles qui reflètent des différences de fond en normes d'éthique. Clairement, beaucoup plus de recherche est nécessaire sur ce sujet.

**Recommandation 3.11 : les réglementations de recherche des Etats-Unis doivent être amendées pour permettre aux comités de revue d'éthique de créer une exemption à l'exigence de documents de consentement par écrit signés, en accord avec les normes de la culture locale. Les comités de revue d'éthique doivent accorder ces exemptions, uniquement si le protocole de recherche spécifie la façon dont les chercheurs et autres personnes peuvent vérifier que les participants de la recherche ont donné leur consentement volontaire informé.**

**Recommandation 3.12 : le Conseil national de santé ( National Institutes of Health), le Centre pour le contrôle et de la prévention de la maladie (CDC), et autres départements et agences des Etats-Unis doivent soutenir la recherche qui couvre spécifiquement le procédé du consentement informé dans les situations**

**culturelles variées. De plus, les départements et les agences des Etats-Unis qui conduisent de la recherche internationale, doivent parrainer des séances de travail et des conférences durant lesquelles les chercheurs internationaux peuvent partager leurs connaissances sur le procédé du consentement informé.**

### **Accès aux bénéfices post-essai**

Les discussions sur l'éthique de la recherche impliquant des être humains se centrent habituellement sur des questions relatives à la conception et l'approbation de la recherche, et comment les droits et la santé des individus sont protégés lorsque ces derniers sont enrôlés dans des protocoles de recherche. La même chose est vraie des réglementations des Etats-Unis, qui mentionnent seulement marginalement ce qui se produit après la conclusion d'un projet de recherche en exigeant que les participants de la recherche soient informés à l'avance de la compensation, si applicable, offerte s'ils sont blessés durant la recherche. D'autres questions sur ce qui se produit après la conclusion d'un essai sont ignorées par les lignes de conduite des Etats-Unis.

De ce fait, la question centrale dans le contexte de la recherche internationale comprend : *Quels bénéfices (sous la forme d'une intervention médicale prouvée) doivent être offerts aux participants de la recherche, et par qui, après la fin de leur participation dans un essai, et quoi, si applicable, doit être disponible aux autres dans la communauté ou le pays hôte ?* Bien que ces questions soient applicables en terme de l'évaluation éthique de la recherche –sans regard pour la location où la recherche est conduite– elles sont posées avec une force spéciale, particulièrement vis à vis des maladies sérieuses qui affectent un grand nombre de gens dans les pays en voie de développement. De ce fait, la question du genre de bénéfices, si applicables, que les parrains de la recherche doivent rendre disponibles aux participants ou aux autres dans le pays hôte à la conclusion de l'essai clinique, est particulièrement significative pour ceux qui vivent dans les pays en voie de développement dans lesquels ni le gouvernement ni la vaste majorité des citoyens ont les moyens financiers d'obtenir



l'intervention résultant de la recherche. Naturellement, ceci est spécialement important lorsqu'un médicament est prouvé efficace durant l'essai clinique. Un aspect éthique valable qui distingue la plupart des pays en voie de développement des pays développés est le manque d'accès adéquat aux soins de santé par la grande majorité de la population. Beaucoup de pays développés ont depuis longtemps offerts un accès universel aux soins de santé de base par l'intermédiaire d'un service de santé national ou un système d'assurance d'une base gouvernementale. Cependant, dans le monde des pays en voie de développement, spécialement dans les plus pauvres pays de l'Afrique et de l'Asie, beaucoup moins de service de soins de santé sont disponibles (s'ils existent), et dans les cas où ils sont disponibles, leur accès en est limité sévèrement. L'accès aux soins de santé est une question importante en éthique de recherche, car une conception d'essai clinique éthiquement approprié requière une évaluation du niveau et de la nature des soins ou du traitement disponible à l'extérieur du contexte de la recherche, tout autant que tout bénéfice de santé futur possible provenant de la recherche.

Reconnaissant qu'il est quelquefois difficile de distinguer la recherche du traitement lorsque les soins de santé intermédiaires sont inadéquats ou inexistantes, il ne peut être dénié qu'il peut être difficile pour les participants, dont la situation de santé peut être altérée par leur participation dans l'essai clinique, de distinguer entre la participation dans la recherche et l'administration de soin de santé clinique. En conséquence, si toutes les interventions par l'équipe de recherche s'arrêtent à la fin de l'essai, les participants peuvent ressentir une perte et penser que les chercheurs dans leur rôle clinique les ont abandonnés. Ce sens de perte peut prendre plusieurs formes, la pire de celles-ci se produisant lorsque les participants sont laissés dans une condition bien pire à la fin de l'essai qu'ils l'étaient avant le commencement de l'essai clinique. Etant dans une condition pire ne signifie pas qu'ils ont été blessés par la recherche. Ceci peut simplement signifier que leur condition médicale a détérioré car ils étaient dans ce qui a finalement été la branche la moins avantageuse du protocole. Une telle conclusion – particulièrement lorsque les participants

sont dans une condition pire qu'ils ne l'auraient été s'ils avaient reçu le traitement standard ou s'ils avaient fait partie de l'autre branche de l'essai – souligne le degré auquel un projet de recherche s'éloigne du serment d'Hippocrate « tout d'abord, ne pas faire de mal », en dépit des meilleures intentions et efforts de tous ceux concernés. Lorsque de tels résultats se produisent, les efforts pour retourner les participants au moins en leur état de pré-essai pourraient être regardés comme une tentative de renverser un résultat, qui autrement serait considéré comme contraire aux principes de non-malfaisance et de bienfaisance.

Ironiquement, les gens qui ont bénéficié d'une intervention expérimentale peuvent aussi ressentir une perte si l'intervention est discontinuée lorsque le projet se termine. On peut dire que ceci est un risque que le participant avait accepté lors de son enrôlement dans l'essai. Mais les participants qui sont malades lorsqu'ils entrent dans le protocole de recherche, peuvent ne pas complètement évaluer ce qu'ils ressentiront lorsqu'ils devront faire face à une détérioration de leur condition médicale (une fois l'essai terminé) après avoir tout d'abord senti une amélioration de leur condition, même si le résultat net est un retour au status quo ante. L'un des moyens de mitiger ou de réduire une telle *perte existentielle* (l'expérience de la perte est perçue par le participant de la recherche) et de maintenir un niveau approprié de confiance entre les participants potentiels et l'entreprise de recherche, est de continuer à fournir aux participants de la recherche une intervention démontrée avoir été efficace dans l'essai clinique, s'ils en ont encore besoin une fois l'essai terminé.

**Recommandation 4.1 : les chercheurs et les parrains des essais cliniques doivent produire des efforts raisonnables et en toute bonne foi, avant l'initiation d'un essai, afin d'assurer à sa conclusion, un accès continue pour tous les participants ayant besoins d'interventions expérimentales lorsque ces dernières se sont prouvées efficaces pour les participants. Bien que les détails de ces arrangements dépendent d'un nombre de facteurs (y compris, mais non limités aux résultats de l'essai), les protocoles de recherche doivent typiquement décrire la durée, l'étendue, et le financement d'un tel accès**

**continue. Lorsque aucun arrangement n'a été négocié, les chercheurs doivent justifier cette situation auprès du comité de revue d'éthique.**

### **Fournir des bénéfices aux autres**

Une fois qu'il est reconnu que les projets de recherche doivent quelquefois prévoir de fournir des bénéfices post-essai aux participants, une question s'élève sur la justice de la différenciation entre les participants de l'essai passé et les autres nécessitant des traitements médicaux semblables dans la communauté hôte. *La distinction entre les participants de la recherche passée et ceux qui ne l'étaient pas, est-elle simplement arbitraire ?* Appliquer un concept de justice concurrent, typiquement connu sous le nom de principe de justice –*traiter les cas semblables d'une façon semblable, et traiter les cas différents d'une façon différente-* à cette situation demande une considération que si les membres de la famille (ou les autres) qui souffrent de la même maladie que les participants doivent être traités comme « cas semblables » et recevoir un traitement efficace. Similairement, les revendications au traitement provenant des gens qui étaient éligibles et disposés à participer à l'essai clinique, mais qui pour un nombre de raisons n'avaient pas été sélectionnés, comparables aux revendications de ceux qui avaient été sélectionnés ? Ou bien de tels cas sont-ils insuffisamment similaires parce que les participants ont pris le risque et ont souffert les inconvénients de la recherche ?

Dans les vues de la NBAC, la distinction applicable entre les participants de la recherche et ceux des autres groupes d'individus est que les participants de la recherche sont exposés aux risques et aux inconvénients de l'étude. De plus, un rapport spécial existe entre les participants et les chercheurs qui n'existe pas avec les autres. Ceci représente les considérations d'éthique qui soutiennent l'argument d'offrir des interventions efficaces aux participants de la recherche après la conclusion de l'essai.

Sous quel prétexte donc, peut-on justifier une obligation éthique de rendre des interventions efficaces ordinairement hors d'atteinte financièrement (ou impossibles à administrer) disponibles aux membres d'une plus grande communauté ou un pays hôte ? Etant donné que les iniquités globales en richesses et en

ressources sont si vastes, attendre des parrains gouvernementaux ou industriels qu'ils redressent cette iniquité globale est injuste et irréalisable, spécialement lorsque aucune obligation de telle sorte existe dans d'autres sphères des rapports internationaux. Typiquement, le but principal des essais clinique n'est pas de rechercher à redresser ces iniquités.

**Recommandation 4.2 : les propositions de recherches soumises aux comités de revue d'éthique doivent comprendre une explication de la façon sur laquelle les nouvelles interventions prouvées efficaces basées sur la recherche, deviendront disponibles à quelques individus de la population ou à tous dans un pays hôte, au-delà des participants eux-mêmes. Lorsque applicable, les investigateurs doivent décrire toutes les négociations pré-recherche parmi les parrains, les responsables des pays hôtes et les parties appropriées autres désirant rendre ces interventions disponibles. Dans les cas où les investigateurs ne prévoient pas que des interventions réussies deviendront disponibles à la population du pays hôte, ils doivent expliquer au comité(s) de revue d'éthique applicable la raison pour laquelle la recherche répond aux besoins de santé du pays et présente un ratio de risque à bénéfice raisonnable.**

Ces questions provoquent la question de savoir si les parrains de la recherche doivent considérer la mise en place d'arrangements, tels que des *accords préalables* (arrangements faits avant le commencement d'un essai clinique qui présente la disponibilité post-essai d'interventions efficaces pour la communauté et/ou pays hôte, après la conclusion de l'étude), qui permettraient que quelques-uns des fruits de la recherche soient disponibles dans le pays hôte lorsque la recherche est terminée. De tels arrangements répondraient aux besoins de santé du pays hôte. Les parties à ces accords comprennent habituellement des combinaisons de producteurs, parrains et utilisateurs potentiels des produits de la recherche. Bien qu'un nombre limité seulement d'accords préalables, formels (obligatoires en droit) ou informels, soient en place dans la recherche collaboratrice d'aujourd'hui, il est utile de considérer le rôle que de tels accords joueront dans le futur.

**Recommandation 4.3 : dans la mesure du possible, avant le commencement de la recherche, des accords doivent être négociés par les parties applicables pour rendre l'intervention efficace ou autres bénéfiques de la recherche, disponible au pays hôte après la conclusion de l'étude.**

### **Mécanismes pour assurer la protection des participants de la recherche dans les essais cliniques internationaux**

Les deux approches principales utilisées pour assurer la protection des participants humains aux essais cliniques internationaux sont 1) l'appui sur les processus d'assurance et revues par les Institutional Review Boards (IRB) pour ajouter et souligner les mesures locales ou déterminer qu'un pays hôte ou une institution d'un pays hôte possède en fait un système de protections qui est mis en place et qui est au moins équivalent à celui des Etats-Unis et 2) l'aide aux pays hôtes pour bâtir la capacité de bâtir des essais cliniques indépendamment et de conduire leurs propres revues scientifiques et éthiques. De plus, une provision régulatrice permet de substituer les procédures étrangères qui fournissent des protections aux participants de la recherche qui sont « au moins équivalentes » à celles fournies dans la règle commune. Une classification de la gamme et des limites de ces mécanismes et de leur utilisation augmenteraient la confiance du public qu'un système valide de protections est en place pour les participants dans les essais cliniques conduits à l'étranger.

### **Négociation d'assurances de conformité**

Les chercheurs ou les parrains et leurs collaborateurs des Etats-Unis rencontrent souvent des difficultés avec certains des aspects procéduriers et administratifs des réglementations de recherche des Etats-Unis ou leur mise en place, et à l'occasion perçoivent les réglementations des Etats-Unis comme excessivement rigides. Parmi les questions nombreuses entendues par la NBAC, celles relatives au procédé de négociation d'assurances en faisaient partie. Une assurance est un document qu'une institution s'engage à conduire de la recherche éthiquement et en accord avec les

réglementations fédérales des Etats-Unis. Une assurance approuvée est préalablement indispensable à la recherche conduite ou parrainée par le gouvernement fédéral.

En décembre 2000, le U.S. Office of Human Research Protections (OHRP) a lancé une FederalWide Assurance (FWA)(Assurance fédérale large) et un processus d'inscription IRB. Le procédé pour le dépôt d'assurances institutionnelles avec OHRP pour protéger les participants humains de la recherche, a été simplifié en remplaçant les Assurances de projet simples, multiples et coopératives par FWA, une pour la recherche domestique et une pour la recherche internationale. Chaque institution séparée légalement doit obtenir sa propre FWA, et les assurances approuvées sous ce procédé couvriraient toutes les recherches humaines soutenues par les institutions fédérales. Le système proposé élimine les documents d'assurance à présent en place et les remplace par soit la FederalWide Domestic Assurance ou la FederalWide International Assurance (FederalWide domestique ou internationale), couvrant toutes les recherches humaines aidées par le gouvernement fédéral.

La NBAC a été encouragée à prendre ces étapes pour réviser et simplifier le procédé courant d'assurance. Il n'est pas clair, au moment de cet écrit cependant, si le procédé nouveau de la FWA éliminera les problèmes d'inconsistances qui existent parmi les agences telles que le Département des services de santé et humains (DHHS), l'Agence pour le développement international et la Food and Drug Administration (FDA), ou les difficultés exprimées par les chercheurs qui sont familier avec le système d'assurance précédent. Par ailleurs, il doit être noté que le procédé lui-même d'assurance n'offre pas de système infaillible de protections. En raison du fait que des fautes ont été notées sur ce système dans les institutions de recherche des Etats-Unis, une prudence doit être exercée de ne pas se reposer trop lourdement sur ce mécanisme simple pour offrir des protections à l'étranger, spécialement lorsqu'il n'est pas clair que OHRP fournira une présence visible dans le pays hôte (au travers par exemple de visites de sites). Cependant, il sera important d'évaluer le succès de ces nouvelles initiatives.

**Recommandation 5.1 : après une période de temps appropriée, un organisme indépendant doit évaluer le nouveau procédé d'assurance étant mis en place d'une façon compréhensive par le Office for Human Research Protections (Bureau des protections de recherche humaines).**

### Revue d'éthique

Il est à présent largement accepté que la recherche impliquant des participants humains doit être conduite seulement après qu'une revue d'éthique appropriée se soit produite. Lorsque la recherche est parrainée ou conduite en accord avec les réglementations de recherche aux Etats-Unis (et dans les limites de ces réglementations), un IRB constitué et désigné d'une façon appropriée est habilité à faire cette évaluation. Cependant, les porte-parole des pays en voie de développement maintiennent que ceux qui vivent dans les pays dans lesquels la recherche est conduite se trouvent dans la meilleure position pour décider ce qui est approprié, plutôt que ceux pouvant ne pas être familiers avec les besoins locaux de santé et la culture. L'argument est que les comités qui sont familiers avec les chercheurs, les institutions, les participants potentiels et autres facteurs associés à l'étude sont plus disposés à fournir une revue plus soignée et plus complètement informée qu'un comité d'un autre groupe qui se trouve géographiquement déplacé ou distant et que seulement les comités locaux peuvent exercer le genre de jugement balancé et raisonné requis pour la revue des protocoles de recherche. Le concept de revue local a été un point central du système des Etats-Unis dans la protection des participants humains. Cette question sur la norme devant être appliquée ou pas sur la recherche parrainée ou conduite à l'étranger a été le centre des délibérations de la Commission.

La NBAC a trouvé que la nécessité d'une revue locale est occasionnellement testée et quelquefois affaiblie lorsque la recherche est conduite dans les pays en voie de développement. Dans certains cas, la revue par un comité local crée un conflit d'intérêt potentiel –ou au moins un intérêt plus élevé à approuver la recherche- lorsque cela signifie que des fonds prisés de recherche seraient versés à une institution locale. Bien que plusieurs pays en voie de développement aient

institué des lignes de conduites nationales sur l'éthique de la recherche, et dans certains pays, la revue d'éthique est devenue plus établie, beaucoup de difficultés et de problèmes de revue locale demeurent, y compris le manque d'expérience et d'expertise avec les principes et les procédés de revues d'éthique ; des conflits d'intérêt parmi les membres de comité ; le manque de ressources pour maintenir les comités ; la durée du temps d'obtention d'approbation ; et les problèmes relatifs à l'interprétation et la conformité aux réglementations des Etats-Unis.

Dans les vues de la NBAC, des efforts pour l'amélioration de la collaboration dans la recherche doivent prendre en compte la capacité des comités de revue d'éthique dans les pays en voie de développement d'évaluer la recherche et le besoin des chercheurs et des parrains des Etats-Unis d'assurer que les projets de recherche, au minimum, soient conduits en accord avec les mêmes normes et mêmes exigences appliquées aux recherches conduites aux Etats-Unis. Ceci a conduit la NBAC à conclure que lorsque des essais cliniques impliquent les Etats-Unis et des intérêts étrangers, ces protocoles doivent être revus et approuvés par un IRB des Etats-Unis et par un comité de revue d'éthique dans le pays hôte, sauf si le pays hôte ou l'institution du pays hôte a déjà un système équivalent de protections d'éthique de fond en place.

D'une façon idéale, les systèmes équivalents (bien que pas nécessairement identiques) fournissant des protections aux participants de la recherche dans les pays en voie de développement existeraient aux niveaux nationaux et institutionnels. Dans les pays dans lesquels un système équivalent au système des Etats-Unis existe au niveau national, certaines institutions peuvent être cependant incapables de conduire la recherche en accord avec ce système. Cependant, il est difficile de concevoir des systèmes institutionnels déclarés équivalents dans l'absence d'un système national équivalent, bien que cela soit possible dans quelques cas extrêmement rares. Lorsque des parrains multiples participent à la recherche, possiblement de plusieurs pays développés, déterminer quels comités de revue d'éthique (et combien) sont requis pose des complexités supplémentaires. Des raisons légitimes possibles de

questionner la capacité des pays hôtes à conduire une revue d'éthique pouvant exister, la NBAC considère qu'en ce qui concerne la recherche parrainée et conduite par les Etats-Unis, il sera nécessaire qu'un comité de revue d'éthique du pays hôte et un IRB des Etats-Unis conduise une revue. Les provisions régulatrices de la FDA pour accepter des études étrangères n'étant pas conduites sous une application de drogue nouvelle de recherche ou une exemption de moyen nouveau ne mentionne pas si le système du pays étranger doit satisfaire les normes d'éthique.

**Recommandation 5.2 : le gouvernement des Etats-Unis ne doit pas parrainer ou conduire des essais cliniques dans les pays en voie de développement, sauf si de tels essais ont reçu une approbation préalable d'un comité de revue d'éthique dans le pays hôte et d'un Bureau de revue institutionnel des Etats-Unis. Cependant, si le système de protection des participants humains du pays hôte ou d'une institution particulière d'un pays hôte, a été jugé par le gouvernement des Etats-Unis atteindre toutes les protections d'éthique de fond soulignées sous la Recommandation III, alors la revue par un comité de revue d'éthique du pays hôte uniquement est suffisante.**

**Recommandation 5.3 : la FDA ne doit pas accepter de données pour essais cliniques conduits dans les pays en voie de développement, sauf si ces essais ont été approuvés par le comité de revue d'éthique de ce pays hôte et d'un Bureau de revue institutionnel des Etats-Unis. Cependant, si le système de protection des participants humains du pays hôte ou d'une institution particulière d'un pays hôte a été jugé par le gouvernement des Etats-Unis atteindre toutes les protections d'éthique de fond soulignées sous la Recommandation III, alors la revue par un comité de revue d'éthique du pays hôte uniquement est suffisante.**

### **Le manque de ressources comme barrière à la revue d'éthique**

Les comités de revue d'éthique des pays en voie de développement peuvent avoir des difficultés à respecter les réglementations des Etats-Unis parce qu'ils

manquent de fonds nécessaires pour compléter leurs responsabilités. Dans des rapports précédents, la NBAC a reconnu qu'il existe des coûts relatifs à la protection des participants humains dans la recherche, et les chercheurs et les institutions ne doivent pas être placés dans une situation où ils doivent faire un choix entre conduire la recherche et protéger les participants. De ce fait, un moyen supplémentaire d'améliorer les recherches collaboratives internationales est de rendre les ressources nécessaires disponibles pour la conduite des revues d'éthique.

**Recommandation 5.4 : les agences fédérales et autres qui parrainent la recherche internationale dans les pays en voie de développement doivent fournir une aide financière pour les coûts administratifs et opérationnels de conformité du pays hôte avec des exigences pour la surveillance des recherches impliquant les participants humains.**

### **Protections équivalentes**

En dépit du fait que beaucoup de pays ont promulgué des réglementations extensives ou ont officiellement adopté les lignes de conduite internationales d'éthique invoquant de hautes normes pour la recherche impliquant des participants humains, l'ancien Bureau pour la protection contre les risques de la recherche (OPRR) n'a jamais déterminé que les lignes de conduite ou les règles des autres pays – même des pays comme l'Australie ou le Canada, ou l'éthique de la recherche est très parallèle (et dans des cas surpasse) celle des Etats-Unis- offre des protections égales à celles offertes par les réglementations des Etats-Unis. Si ces variations ne peuvent être mitigées par des efforts joints, des difficultés peuvent s'élever dans la recherche internationale qui peuvent prévenir des recherches éthiquement solides de progresser de l'avant.

En juin 2000, le OHRP est devenu l'agence responsable pour produire les déterminations d'équivalence pour DHHS. Cependant, à la date actuelle, OHRP n'a pas fourni de critère pour déterminer ce qui constitue des protections équivalentes ou produit de telles déterminations pour les lignes de conduites d'autres pays. Au lieu d'avoir développé un procédé pour faire des déterminations de protections

équivalentes, l'OPRR s'est reposé dans le passé sur son procédé usuel pour négocier des assurances avec les institutions étrangères pour assurer une protection adéquate des participants humains. En raison du fait que le nombre d'études parrainées par les Etats-Unis et entreprises en collaboration avec d'autres pays augmente (y compris beaucoup d'études ayant des exigences procéduriers différentes), il y a un besoin d'améliorer l'efficacité de ces efforts par une harmonisation et une compréhension plus grande, sans compromettre la protection des participants de la recherche. Un moyen doit être trouvé pour adhérer aux principes d'éthique de fond largement acceptés tout en évitant une imposition supplémentaire sur les procédures régulatrices qui sont propres aux Etats-Unis.

**Recommandation 5.5 : le gouvernement des Etats-Unis doit identifier des critères procéduriers et un procédé pour déterminer si le système de protection des participants humains d'un pays hôte ou d'une institution particulière d'un pays hôte, a atteint toutes les protections d'éthique de fond énoncées sous Recommandation 1.1.**

### **Bâtir la capacité de revue et de conduite des essais cliniques d'un pays hôte**

Un aspect unique de la recherche collaboratrice internationale est le degré auquel les pays économiquement plus prospères peuvent améliorer et encourager une collaboration plus profonde en quittant la communauté ou le pays hôte dans une meilleure situation comme résultat. Le genre de bénéfice qui pourrait être réalisé comme résultat de la collaboration dépend des conditions de santé locales, de l'état du développement économique, et des capacités scientifiques du pays hôte particulier. La provision des bénéfices post-essai aux participants ou autres sous la forme d'interventions efficaces est une option. La validité de fournir un bénéfice autre qu'une intervention dépend de la nature du bénéfice et sur l'état de développement économique et technologique du pays hôte. Dans la plupart des cas, offrir une assistance de bâtir la capacité de recherche locale représente une autre option viable. Ces deux options ne sont naturellement pas exclusives. Mais la forme du bénéfice

importe peu, puisque le but ultime est de le fournir pour améliorer le bien être de la population du pays hôte.

Les approches pour construire la capacité sont relatives mais pas complètement liées sur la clarification et l'amélioration des procédures courantes des Etats-Unis pour assurer la protection des participants de la recherche dans les essais cliniques internationaux. Le progrès peut et doit se produire simultanément dans les deux secteurs. Construire la capacité de conduire de la recherche peut comprendre des activités prises par les investigateurs ou les parrains durant un essai clinique pour améliorer la possibilité des chercheurs du pays hôte de conduire la recherche (par exemple la formation et l'éducation) ou de fournir une infrastructure de recherche (par exemple de l'équipement) pour permettre aux études futures d'aller de l'avant. Construire la capacité de conduire des revues d'études scientifiques et d'éthique, d'un autre côté, est principalement une matière de fournir une formation et d'aider l'établissement de systèmes conçus pour la revue des protocoles proposés et de maintenir des partenariats mutuellement bénéfiques avec d'autres organismes de revue ayant plus d'expérience, y compris les IRB des Etats-Unis.

Pour améliorer les collaborations de recherche entre les nations en voie de développement et les nations développées, il est important d'augmenter la capacité des pays pauvres en ressources à devenir des partenaires encore plus significatifs dans la recherche collaboratrice internationale. Rendre les ressources nécessaires disponibles pour améliorer la capacité technique de conduite et de parrainer la recherche tout autant que la capacité de mener des revues d'éthique préalables à bien, est un moyen d'aller de l'avant dans cet effort.

**Recommandation 5.6 : où applicable, les parrains des Etats-Unis et les chercheurs doivent développer et mettre des stratégies en place qui aide à bâtir la capacité locale pour la conception, la revue et la conduite d'essais cliniques dans les pays en voie de développement. Les projets doivent spécifier les plans pour l'inclusion ou l'identification de fonds ou d'autres ressources nécessaires pour la construction d'une telle capacité.**

**Recommandation 5.7 : où applicable, les parrains des Etats-Unis et les chercheurs doivent aider la construction de la capacité de comités de revue d'éthique dans les pays en voie de développement pour bâtir une revue scientifique et éthique de la recherche collaboratrice internationale.**

## Conclusions

Les normes éthiques que la NBCA recommande pour la conduite de la recherche dans les autres pays sont des normes minimums. Les pays hôtes pourraient trouver qu'il est appréciable d'adopter des protections pour les participants humains de la recherche qui vont plus loin que les protections couramment fournies sous le système des Etats-Unis, si des normes supérieures favorisent les droits, la dignité et la sécurité des participants de la recherche tout autant que la crédibilité des résultats de la recherche.

Les comportements éthiques et les engagements ne représentent pas des barrières à l'entreprise de recherche. En effet, le comportement éthique est non seulement un ingrédient essentiel dans le maintien du support du public pour la recherche, mais il est aussi une part intégrale du procédé de planification, de conception, de mise en place et de surveillance de la recherche impliquant des êtres humains. Tout comme la bonne science requière une conception de recherche appropriée, la considération de facteurs statistiques et un plan pour l'analyse des données, elle doit aussi être basée sur des principes d'éthique solides. Seulement alors, la recherche peut être réussie dans son but d'être efficace et rentable, tout en contenant des protections appropriées pour les droits et le bien être des participants humains. Les chercheurs et les parrains doivent s'efforcer de conduire la recherche aux Etats-

Unis et à l'étranger d'une façon qui développe ces aspirations, même si, d'une façon regrettable, les obstacles financiers, de logistique et de politique publique se trouvent souvent devant l'atteinte immédiate de ce but.

Bien que les recommandations de ce rapport se ciblent principalement sur les essais cliniques conduits par les chercheurs ou les parrains des Etats-Unis chez les pays en voie de développement, il est important de considérer leur application dans d'autres secteurs de la recherche. Cependant, bien que beaucoup de questions d'éthique qui s'élèvent des essais cliniques s'élèvent également d'autres types de recherche, l'application, l'étendue et les implications des recommandations de la NBAC dans d'autres types d'études peuvent être très différentes. Similairement, beaucoup des autres questions abordées dans ce rapport peuvent s'appliquer également à la recherche conduite aux Etats-Unis.

Les relations, et à la limite le niveau de confiance établi parmi les individus, les institutions, les communautés et les pays sont déterminés par des facteurs complexes et souvent contradictoires, sociaux, culturels, politiques, économiques et historiques. Il est donc essentiel que les parrains, les pays desquels ils proviennent, et les chercheurs travaillent ensemble pour améliorer ces collaborations en créant une atmosphère basée sur la confiance et le respect. Finalement, parce que l'attention continuera à être ciblée sur les questions d'éthique et de politique qui proviennent de la recherche internationale en général et relative aux essais cliniques en particulier, ce rapport fournit une autre occasion de dialogue public continue sur la façon de fournir une protection appropriée à tous les participants de la recherche.

### Notes

1 Dans les rapports passés, la Commission a utilisé le terme *sujet humain* pour décrire un individu enrôlé en recherche. Ce terme est largement utilisé et il est aussi trouvé dans la Politique fédérale pour la Protection des sujets humain (45 CFR 46). Pour beaucoup cependant, le terme *sujet* porte une image négative, impliquant une position diminuée de ceux qui sont enrôlés en recherche par rapport au chercheur. La NBAC reconnaît que simplement changer la terminologie ne peut atteindre le but désiré de la véritable participation par les individus qui se portent volontaires pour la recherche et la NBAC n'implique pas qu'un rôle véritablement participationniste est toujours le cas. Cependant, pour raisons de simplicité et d'un désir d'encourager un rôle plus égal pour les volontaires de la recherche, dans ce rapport le terme *participant* est adopté pour décrire ceux qui sont enrôlés dans la recherche.

2 Un rapport futur de la NBAC sur la surveillance de la recherche conduite avec des participants humains aux Etats-Unis présentera les implications des résultats et des conclusions de ce rapport dans le contexte de la recherche domestique.

3 Aux Etats-Unis, les comités qui font les revues d'éthique des protocoles de recherche humaine sont appelés dans les réglementations et les pratiques, Institutional Review Boards (IRBs). Dans les autres pays, des noms différents peuvent être utilisés, tels que comités de recherche d'éthique ou les comités de revue d'éthique. Dans ce rapport, les références et les recommandations qui sont spécifiques aux Etats-Unis feront référence à ces comités comme IRB. Les références et les recommandations qui se réfèrent à de tels comités généralement sans regard pour leur location géographique seront référencés comme comités de revue d'éthique.

4 Bien que ces protections s'appliquent généralement à toute la recherche impliquant plus qu'un risque minimum, il existe des exceptions dans certaines lignes de conduite pour l'exemption du consentement informé dans la recherche impliquant un risque minimal.





