

Recommandations pour la recherche clinique dans les pays en développement

Muriel Vray¹, François Simon², François Bompard³ et les participants de la table ronde n° 2 de Giens XXII*

1 Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Paris, France

2 Service de Microbiologie, CHU Saint-Louis, Paris, France

3 Direction Accès au Médicament, Sanofi-Aventis, Paris, France

Mots clés :
recherche clinique ;
éthique ;
pays en développement

Résumé – Les conditions dans lesquelles les recherches cliniques sont actuellement menées dans les pays en développement ont été revues, et des recommandations pour garantir leur validité scientifique et le respect des règles d'éthique universelles ont été formulées. Les recommandations principales ont porté sur la double revue des projets par un comité d'éthique du pays du promoteur de l'étude et un comité d'éthique du pays où la recherche est menée, la notion de comité indépendant de suivi, la notification des Événements Indésirables Graves, et les engagements post-essai.

1. Introduction

La table ronde s'est fixé comme objectif de revoir les conditions dans lesquelles les essais de recherche clinique sont actuellement menés dans les pays en développement (PED), et de proposer des recommandations pour garantir à la fois leur validité scientifique et le respect des règles d'éthique universelles.

Bien qu'il n'existe pas de définition univoque des PED, un cadre a été défini prenant en compte les éléments d'importance pour mener une recherche clinique : accès aux soins ou aux traitements limités, infrastructures sanitaires et niveau de formation sanitaire de base insuffisants, faible Produit Intérieur Brut et réglementation concernant la recherche clinique insuffisante ou non effectivement appliquée.

En préambule, il est important d'affirmer que les investigations cliniques menées en PED doivent bénéficier aux populations locales aussi bien pendant qu'après la recherche.

Sous le terme « recherche clinique » en PED, l'ensemble des recherches portant sur le médicament, le vaccin, les stratégies thérapeutiques, les dispositifs médicaux ainsi que les études pharmaco-épidémiologiques post-AMM (autorisation de mise sur le marché) ont été envisagés.

Les motivations principales conduisant à mener des investigations cliniques en PED peuvent se résumer à trois grandes catégories :

- les études cliniques pré- ou post-AMM concernant des pathologies spécifiques aux PED (ex : paludisme, bilharziose). Seules des études menées en PED permettront l'évaluation de stratégies nécessaires à la prise en charge de ces maladies ;
- l'adaptation de stratégies déjà évaluées dans des pays développés. Par exemple, l'évaluation des traitements anti-rétroviraux qui repose sur des dossiers d'enregistrement de « pays riches » doit être complétée par des études en PED pour prendre en compte les conditions locales dans lesquelles ces traitements seront utilisés (coûts, conditions de conservation, problèmes de stigmatisation etc.). De même, pour les traitements anticancéreux utilisés en pédiatrie, de nouvelles études sont nécessaires pour évaluer le meilleur rapport bénéfice-risque dans des conditions pratiques de prise en charge différentes de celles des pays occidentaux ;
- les études sur des maladies ubiquitaires non réalisables dans les pays développés, les patients y étant en nombre insuffisant (ex : VIH et allaitement) ou par la nécessité de travailler avec des populations présentant des caractéristiques d'origine génétique particulières (ex : déficits enzymatiques).

La décision de réaliser une recherche clinique dans un PED nécessite au préalable une bonne connaissance des données

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

épidémiologiques de la pathologie concernée et des infrastructures sanitaires existantes. D'éventuelles formations peuvent être nécessaires pour mener cette recherche qui devra également s'inscrire en cohérence avec l'environnement politique. Toute recherche doit prendre en compte l'organisation sociale de la communauté ainsi que les spécificités des médias locaux. Les associations de patients, si elles existent, doivent être associées à la recherche. Il est essentiel que la relation patient-médecin soit clairement définie car les essais cliniques sont souvent le seul moyen pour les patients d'avoir accès à un traitement qui leur est inaccessible. Enfin, la recherche doit respecter et s'inscrire si possible dans les programmes de santé nationaux.

2. Rappel du cadre normatif applicable aux essais cliniques

De nombreux textes internationaux légitiment et encadrent l'expérimentation chez l'homme. Certains textes, d'origine éthique, s'adressent à la conscience du chercheur. Ils sont généralement le fruit du travail des organisations non gouvernementales, des sociétés savantes ou des académies. Ces recommandations inspirent souvent les législations nationales et européennes. La recherche clinique menée dans les pays du Nord est essentiellement encadrée par les recommandations de l'International Conference on Harmonization (ICH),^[1] renforcée par une directive européenne.^[2] Toutefois, à la suite d'essais cliniques réalisés dans certains pays du Sud, de nombreuses institutions nationales en France^[3,4] et à l'étranger^[5,6] ou internationales ont proposé un cadre normatif adapté. Parmi celles rédigées au niveau international, font référence, la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale^[7] qui s'adresse à la conscience de chaque médecin, la Déclaration de Manille^[8] rédigée par le CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui étend les principes à toutes les recherches biomédicales et comporte un paragraphe spécifique concernant les recherches dans les PED, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme adoptée par l'UNESCO (Organisation des Nations-Unies pour l'éducation, la science et la culture) qui comporte également un paragraphe spécifique.^[9] Le protocole additionnel à la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, relatif à la recherche biomédicale, actuellement ouvert à la signature des États a une position particulière puisqu'il est le fruit d'un travail intergouvernemental qui a trait au droit international. L'État signataire qui ratifie un tel protocole s'engage ainsi à respecter les principes posés, souvent en transposant le texte dans sa législation interne ou en adaptant sa législation au traité qu'il signe. C'est le cas de la France qui, dans la perspective de ratification de la Convention sur les droits

de l'homme et de la Biomédecine signé à Oviedo en 1997,^[10] a modifié certains principes relatifs à l'expérimentation en ajoutant, par exemple, le principe de minimisation de la douleur dans l'expérimentation. Reste que l'ensemble de ces textes n'a pas directement vocation à s'appliquer à la France puisqu'ils n'acquiescent force obligatoire que grâce à une transposition en droit interne.

Seule la loi Huriet révisée, qui a transposé une directive européenne elle-même issue des « Guideline and Good Practice » élaborée par l'ICH a force obligatoire en France et permet de sanctionner le non-respect de ses dispositions. La difficulté vient du fait que cette loi exclut de son champ d'application les recherches réalisées hors du territoire français. Il existe donc un vide juridique en France comme dans la plupart des autres pays, puisque si les investigateurs qui travaillent dans les PED sont moralement tenus de respecter les déclarations suscitées, aucune disposition légale ne les contraint et permet d'en sanctionner le non-respect.

3. Les standards « de bonne pratique » applicables aux recherches cliniques dans les PED

De nombreuses recommandations concernant la conduite d'essais cliniques existent (BPC-ICH, déclaration d'Helsinki, CIOMS, etc.) mais leur application est parfois difficile dans les PED particulièrement du fait de l'absence d'une législation locale concernant la recherche clinique et aussi de contraintes logistiques. Les recommandations de l'ICH ont été conçues pour les États-Unis, l'Europe et le Japon et devraient être reformulées pour inclure les PED. La table ronde a tenté de proposer des standards adaptés aux PED qui garantissent des résultats scientifiquement crédibles, dans le respect des exigences éthiques fondamentales. La discussion a montré que l'essentiel des recommandations ICH est finalement « non négociable » et doit s'appliquer au Sud aussi bien qu'au Nord, mais que certains points de procédures pourraient être allégés pour tenir compte des réalités des PED.

4. Recommandations

Les principales recommandations de la table ronde ont porté sur les points suivants.

4.1. Avant la mise en place de l'essai

4.1.1. Le consentement éclairé

Dans certaines communautés, le consentement éclairé d'un patient peut, pour des raisons culturelles ou d'environnement, dépendre d'autres personnes, provenant de la communauté (par

exemple responsable civil ou religieux de la communauté) ou de la famille (par exemple le mari impose son avis à l'épouse). Quelles que soient les spécificités culturelles pouvant amener à des adaptations des procédures, le principe d'un consentement individuel, compréhensible, et correctement documenté est fondamental et doit être respecté en toutes circonstances.

4.1.2. Les Comités d'éthique pour les projets menés dans les PED, dont le promoteur provient d'un pays industrialisé

Les « lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale » (CIOMS 2003) demandent la revue par deux comités d'éthique : un comité local (pays où est menée l'étude) et un comité du pays de « l'organisme promoteur ». Cependant, malgré les recommandations du CCNE (Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences du vivant), la loi française ne prévoit pas ce cas puisque les CPP (Comités pour la Protection des Personnes) ne sont actuellement habilités qu'à émettre des avis sur des projets menés en France. Les CPP, dont la composition, les missions et les modalités de nomination des membres sont clairement établies par la loi, sont pourtant les plus à même d'assurer cette mission en toute indépendance. Par exemple, les membres du CPP Ile de France XI ont accepté d'examiner les dossiers qui leur sont soumis provenant de différentes structures de recherche ou d'organisations non gouvernementales. Cependant, l'avis rendu n'est pas aujourd'hui formalisé sous la forme d'un avis CPP. Il conviendrait à l'avenir que cette procédure soit officialisée, incluant en particulier les exigences d'assurance du promoteur. De même, la question du paiement de droits doit être abordée. Les principes exposés dans les recommandations trouveraient ainsi une traduction simple dans les faits. La réglementation française devrait être adaptée pour encourager cette procédure. Un dialogue entre les deux comités est hautement souhaitable et indispensable en cas de désaccord. Il faut clairement déconseiller la conduite d'un essai clinique dans les pays où il n'existe pas de comité d'éthique fonctionnel. Dans le cas contraire, si l'essai ne peut être réalisé ailleurs, un avis d'un comité d'éthique du Nord est véritablement indispensable. Il est aussi souhaitable que la mise en place de cet essai soit à l'origine de la création d'un comité d'éthique dans le pays. Il a également été souligné l'importance pour les comités d'éthique d'être indépendants de la recherche et du promoteur, pluridisciplinaires et correctement formés. La présence ou non dans les comités d'éthique de représentants des autorités politiques ou administratives locales n'a pas été jugée rédhibitoire si les autres conditions sont réunies. Tous les comités d'éthique doivent impérativement disposer d'un règlement intérieur écrit et consultable. Des moyens doivent être mis en place pour qu'ils puissent être opérationnels, avec des réunions planifiées régulièrement et des comptes-rendus d'activité publics.

4.1.3. Les Comités de suivi des études

La mise en place d'un Comité Scientifique et d'un Comité Indépendant de Suivi pour les essais cliniques majeurs menés en PED est hautement recommandée :

- le Comité Scientifique a pour mission de coordonner l'essai et d'en assurer la validité scientifique et le bon déroulement, de sa conception à sa réalisation et à l'exploitation des données. Il a accès régulièrement à une série de bilans qui constituent le tableau de bord de l'essai : inclusion, sujets perdus de vue, événements critiques validés, décès. Il a ainsi connaissance des résultats de l'étude, globalement et non par groupe de traitement, même lorsque l'essai n'est pas réalisé en double insu. Si nécessaire, c'est lui qui a le pouvoir de modifier le protocole en fonction des résultats d'autres essais, de données de la littérature ou des recommandations d'un comité indépendant ;
- le Comité Indépendant de Suivi (ou « Data Safety Monitoring Board », DSMB) : Garant de la qualité de la réalisation de l'essai, le DSMB est une protection pour les patients traités. Ce DSMB doit être composé de personnes indépendantes du promoteur et de l'équipe menant la recherche. Ses membres, nommés par le comité scientifique, experts dans le domaine étudié et dans le contexte de l'évaluation, s'engagent à respecter le secret de l'information. La mission du DSMB est d'éviter les biais et dérives méthodologiques et de garantir la sécurité des patients et le respect de l'éthique de l'essai. La sécurité des patients est liée à la tolérance des traitements à l'étude, mais aussi à leur efficacité. Des réunions régulières du DSMB permettent de revoir les données disponibles. Même dans les essais réalisés en ouvert, le DSMB évite aux personnes directement impliquées dans l'étude d'avoir accès à l'ensemble des données agrégées dans les bras de traitement et ainsi d'être exposées à des comportements vis-à-vis de « leurs patients » directement liés à la connaissance des résultats des données. Sur la base de l'observation des données à un rythme défini et des résultats d'analyses intermédiaires planifiées dans le protocole ou demandées par lui, il peut être amené à recommander, au comité scientifique, la poursuite ou l'arrêt prématuré de l'étude. Il est le garde-fou de l'essai.

Il est important que les missions et modes de fonctionnement respectifs de ces deux comités obéissent à des règles précises et écrites.

4.2. En cours d'essai

4.2.1. La notification des événements indésirables graves (EIG)

La déclaration d'EIG dans les essais cliniques menés dans les PED est insuffisante. La notification spontanée d'EIG pour des

produits commercialisés est la plupart du temps inexistante dans les PED. Les raisons de cette sous notification sont multiples. Les structures d'enregistrement et de traitement des EIG sont souvent inexistantes et les médecins plus intéressés à évaluer l'efficacité d'un traitement que sa tolérance. Les patients peuvent hésiter à rapporter des événements indésirables par crainte de ne plus bénéficier d'un accès au traitement perçu comme un privilège à travers un essai ou par respect pour le médecin. Les recommandations suivantes sont proposées pour améliorer la situation dans ces deux domaines : (i) dans le cas de recherches cliniques : il est important de sensibiliser et former l'investigateur au recueil et à la déclaration d'EIG, et, pour l'investigateur d'encourager les patients à signaler les événements indésirables. Dans certaines situations, il peut être souhaitable de former au recueil des EIG des personnes tierces, par exemple des agents de santé ou des représentants d'une association de patients vers qui les patients se tourneraient plus facilement que vers le médecin. La qualification des événements indésirables rapportés par ces tiers devra être validée *in fine* par l'investigateur ; (ii) dans le cas de médicaments récemment commercialisés, la mise en place d'études de surveillance de cohortes de patients doit être encouragée comme un moyen d'évaluer la tolérance des médicaments à moyen ou long-terme, dans des conditions proches de la vie réelle. Ces cohortes peuvent permettre de collecter des données sur la tolérance mais aussi sur l'efficacité des médicaments et sur les difficultés d'utilisation rencontrées par les patients.

4.2.2. La Déclaration des EIG aux autorités

Les promoteurs déclarent en général aux autorités de santé des pays développés les EIG survenant lors d'essais menés dans les PED, mais sont souvent incapables de les déclarer aux autorités du « Sud », faute de structure administrative dédiée. En amont de l'étude, le promoteur doit mobiliser activement les autorités sanitaires existantes dans les PED où les essais sont menés (Ministère de la Santé/Direction de la Pharmacie et du Médicament) pour les alerter et identifier la structure administrative existante adaptée pour recevoir et traiter ces déclarations.

4.2.3. Médicaments pour l'essai

En accord avec la réglementation internationale, le promoteur doit garantir la qualité des médicaments utilisés lors de l'étude. Pour les médicaments fournis par le fabricant, les certificats de contrôle et d'analyse des lots fournis pour l'étude en garantissent la qualité. Si des médicaments achetés localement sont évalués, il sera important de faire vérifier leur qualité par un laboratoire indépendant.

4.2.4. Le stockage et les prélèvements biologiques

Pour de nombreuses études menées dans les PED, les échantillons biologiques sont conservés après la fin de l'essai dans des laboratoires des pays développés. La réglementation entourant l'utilisation et la conservation de ces échantillons est complexe. Deux principes peuvent être énoncés : (i) les conditions dans lesquelles les échantillons pourraient éventuellement être utilisés après la conclusion de l'étude doivent être précisées par le protocole et énoncées dans le consentement éclairé. La permission de générer de nouvelles données doit être clairement obtenue, et les garanties encadrant l'utilisation de ces données devront être spécifiées et respecter la réglementation ; (ii) les patients concernés et la communauté devront être informés, en règle générale de façon non nominative, des résultats de ces nouvelles recherches.

4.3. Les engagements postessai

4.3.1. Mise en place de structures pérennes

Le protocole de l'étude doit décrire les principes qui engageront le promoteur vis-à-vis du PED à la fin de l'étude. Tout essai mené dans les PED doit bénéficier aux patients impliqués, mais également si possible, plus largement à la communauté par la mise en place de structures pérennes, par exemple par le don du matériel importé à l'occasion de l'étude. Les termes définitifs de l'engagement ne peuvent pas être fixés d'emblée car ils dépendront des résultats, mais ils devront faire l'objet d'un dialogue, sur la base des principes énoncés dans le protocole, pendant toute la durée de l'essai entre le promoteur, l'investigateur, les autorités sanitaires locales et les représentants des patients et de la communauté. Ce dialogue permettra qu'en fin d'essai les termes de l'engagement du promoteur soient agréés par toutes les parties. Les termes de l'engagement varieront selon le rapport bénéfice-risque démontré par le traitement étudié, le caractère aigu ou chronique de la maladie étudiée (nécessitant soit des traitements ponctuels, soit des traitements longs voire à vie), la disponibilité d'autres traitements dans le cadre de programmes nationaux en partenariat ou non avec des institutions internationales (OMS), etc.

4.3.2. Information des patients sur les résultats de l'étude

Dans tous les cas, les patients impliqués dans l'étude et la communauté devront être informés des conclusions de l'étude. On peut ainsi s'interroger sur la légitimité de faire un essai dans un pays avec un traitement à évaluer dans une pathologie qui ne bénéficie pas ou n'est pas appelée à bénéficier, d'un programme de prise en charge local.

4.3.3. Engagement pour une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) locale

La mise à disposition des traitements dont l'efficacité et la tolérance auront été démontrées par l'étude, dans des conditions acceptables pour les populations et toutes les parties concernées (autorités de santé, fabricants de médicaments, pharmaciens, prescripteurs, etc.), devrait faire l'objet d'une évaluation au cas par cas. Cependant, d'une façon générale, face à des résultats positifs, une demande d'AMM locale devra être déposée afin que les populations locales puissent en bénéficier.

4.3.4. Prise en charge des réparations des EIG liés à l'essai

Au-delà de la prise en charge médicale et de son soutien financier devant être prévus lors de la mise en place de l'étude, se posent les problèmes de réparation en cas de préjudice et d'invalidité permanente partielle ou totale liées à l'essai. Peu de compagnies couvrent les essais cliniques et les assurances prises en France ne couvrent pas nécessairement les patients inclus dans des essais à l'étranger. Les polices d'assurance des promoteurs français devraient couvrir l'ensemble des participants à l'étude, dans l'ensemble des pays concernés.

5. Conclusion

Les principales recommandations ont porté sur la double revue des projets par un comité d'éthique du pays du promoteur de l'étude et un comité d'éthique du pays où la recherche est menée, la notion de comité indépendant de suivi, la notification des Evénements Indésirables Graves, et les engagements post-essai.

Cependant des réflexions supplémentaires, brièvement abordées par la Table Ronde, nécessiteraient d'être développées.

Le « standard of care » : est-il acceptable de mener des essais en PED en utilisant des méthodologies ou des standards qui ne correspondent pas aux exigences actuelles des pays développés ? Par exemple, l'usage du placebo non éthique au Nord du fait de l'existence de traitement de référence est-il éthique en PED en l'absence de tout traitement. Dans le cadre d'un essai, les patients doivent-ils nécessairement bénéficier du meilleur niveau de prise en charge connu ou au contraire être pris en charge dans les conditions locales existantes ? La question est complexe, comme l'a montré le débat qui a suivi la révision de la déclaration d'Hel-sinki en 2000 qui stipule que les participants à un essai clinique doivent bénéficier du meilleur niveau de soins disponibles au niveau mondial.

Le cas particulier de la pédiatrie : les enfants sont concernés, parfois au premier chef, par de nombreuses maladies dans les PED. La conduite d'essais cliniques en pédiatrie fait l'objet de nombreuses réglementations et de lignes directrices dans les pays industrialisés. Des standards adaptés aux essais cliniques en pédiatrie devraient être proposés pour les PED afin de garantir des résultats scientifiquement crédibles et le respect des exigences éthiques.

Remerciements. les auteurs remercient l'ensemble des participants de la table ronde pour leur contribution à cet article, et tout particulièrement Thierry de Rochegonde et François Hirsch pour avoir rédigé le paragraphe « Rappel du cadre normatif applicable aux essais cliniques ».

Participants

Umberto d'Alessandro (Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Anvers, Belgique), Chantal Belorgey (Afssaps, Paris), Pascal Bilbault (Boehringer-Ingelheim, Reims), François Bompert (Sanofi-Aventis, Paris), Yves Champey (DNDi, Genève, Suisse), Philippe Deloron (IRD, Paris), Jean Paul Demarez (Pierre Favre, Paris), Alain Dessein (INSERM, Marseille), Christian Funck-Bruntano (CHU Saint-Antoine, Paris), Marta Gersberg (Sanofi-Aventis, Paris), François Hirsch (INSERM, Commission Européenne, Bruxelles, Belgique), Victor Kandé (DNDi, RDC), Solomon Kapere (Act Up, Paris), Catherine Lassale (LEEM, Paris), Jean Lemerle (CHU Henri-Mondor, Créteil), Fabrice Pilorgé (Act Up, Paris), Gilles Riveau (Institut Pasteur de Lille ; ONG Espoir Pour La Santé, Sénégal), Thierry de Rochegonde (Saint Germain en Laye), François Simon (CHU Saint-Louis, Paris), Daniel Ter-Minassian (Sanofi-Aventis, Paris), Muriel Vray (Institut Pasteur-INSERM, Paris).

Références

1. ICH International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use Mai 1996. <http://www.ich.org>
2. European Parliament and Council Directive 2001/20/EC on the approximation of the European Union the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice on medicinal products for human use 2001. http://www.clinibase.net/dossier_etudes_cliniques/etudes_cliniques_bpc/europe.pdf
3. Avis n°41 (1993) et n° 78 (2003) du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences du vivant CCNE. <http://www.ccne-ethique.fr>
4. Charte éthique de l'ANRS 1999. <http://www.anrs.fr>
5. Royaume-Uni, avis du Nuffield Council on Bioethics: "The ethics of research related to healthcare in developing countries" 2005. <http://www.nuffieldbioethics.org>

6. USA, Report and recommendations of the National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries 2001. <http://www.bioethics.gov>
7. Déclaration d'Helsinki (Edinburgh) 2000, Association Médicale Mondiale. <http://www.wma.net>
8. IOMS/WHO International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects 1993, révisée en 2001. <http://www.cioms.ch>
9. UNESCO Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme 2005. <http://www.unesco.org>
10. Council of Europe Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, Oviedo 1997. <http://www.coe.int>

Correspondance et offprints : *Muriel Vray*, Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes, Institut Pasteur, Bâtiment Laveran, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France.
E-mail : vray@pasteur.fr