



HAL
open science

Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents

Clarisse Lamy

► **To cite this version:**

Clarisse Lamy. Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00724030

HAL Id: dumas-00724030

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724030>

Submitted on 16 Aug 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

**LES ESSAIS CLINIQUES
DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT
ET EMERGENTS**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Clarisse LAMY

Née le 15 Juillet 1986, à Neufchâteau (88)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT
A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Le 21 Juin 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Mme Renée GRILLOT, Professeur des Universités

Membres :

Mme Michèle GERMAN(Directeur de thèse), Professeur des Universités

Mme Diane GODIN-RIBUOT, Professeur des Universités

Mme Julie DONJON-ROCHE, Pharmacien industriel

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL: +33 (0)4 75 63 71 00
FAX: +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté: **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes: **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

| | | |
|---------------------------|------------|---|
| ALDEBERT | Delphine | Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M) |
| ALLENET | Benoît | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH) |
| BATANDIER | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A) |
| BRETON | Jean | Biologie MoléculaireJ Biochimie (L.C.I.B - LAN) |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne | Physiologie Pharmacologie (HP2) |
| BUDAYOVASANO | Monika | Biophysique (LB.S) |
| CAVAILLES | Pierre | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M) |
| CHOISNARD | Luc | Pharmacotechnie (D.P .M) |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine | Droit Pharmaceutique |
| DEMEILLIERS | Christine | Biochimie (L.B.F.A) |
| DURMORT -MEUNIER | Claire | Biotechnologies (I.B.S) |
| GEZE | Annabelle | Pharmacotechnie (D.P .M) |
| GERMI | Raphaëlle | Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH) |
| GILLY | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| GROSSET | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M) |
| GUIEU | Valérie | Chimie Analytique (D.P.M) |
| HININGER-FAVIER | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| JOYEUX-FAURE | Marie | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| KHALEF | Nawel | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG) |
| KRIVOBOK | Serge | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M) |
| MOUHAMADOU | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| MORAND | Jean-Marc | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| MELO DE LIMA | Christelle | Biostatistiques (L.E.C.A) |
| NICOLLE | Edwige | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| PERES | Basile | Pharmacognosie (D.P.M) |
| PEUCHMAUR | Marine | Chimie Organique (D.P.M.) |
| PINEL | Claudine | Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH) |
| RACHIDI | Walid | Biochimie (L.C.LB) |
| RAVEL | Anne | Chimie Analytique (D.P.M) |
| RAVELET | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M) |
| SOUARD | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| TARBOURIECH | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| VANHAVERBEKE | Cécile | Chimie Organique (D.P.M.) |
| VILLET | Annick | Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.) |

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL: +33 (0)4 75 63 71 00
FAX: +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté: **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes: **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

| | | |
|---------------------|------------|---|
| BAKRI | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| BOUMENDJEL | Ahcène | Chimie Organique (D.P.M.) |
| BURMEISTER | Wim | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| CALOP | Jean | Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH) |
| CORNET | Murielle | Parasitologie - Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) – <i>À partir du 1^{er} mai</i> |
| DANEL | Vincent | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH) |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| DROUET | Christian | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG) |
| DROUET | Emmanuel | Microbiologie (U.V.H.C.I.) |
| FAURE | Patrice | Biochimie (HP2/PU-PH) |
| GODIN-RIBUOT | Diane | Physiologie-Pharmacologie (HP2) |
| GRILLOT | René | Parasitologie - Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) |
| LENORMAND | Jean Luc | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG) |
| MOSSUZ | Pascal | Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i> |
| PEYRIN | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| SEVE | Michel | Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH) |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| ROUSSEL | Anne-Marie | Biochimie Nutrition (L.B.F.A) |
| WOUESSIDJEW | Denis | Pharmacotechnie (D.P .M.) |

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

| | | |
|-----------------|--------|--------------------------------|
| BUSSER | Benoît | Biochimie (IAB, AHU-Biochimie) |
| MONNERET | Denis | Biochimie (HP2, AHU-Biochimie) |

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

| | | |
|----------------|-----------------|-----------------------|
| COLLE | Pierre Emmanuel | Maître de conférences |
| FITE | Andrée | Professeur certifié |
| GOUBIER | Laurence | Professeur certifié |

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX - France
TEL: +33 (0)4 75 63 71 00
FAX: +33 (0)4 75 63 71 70



ATER (n=5)

| | | |
|--------------------------|--------|---|
| DEFENDI Frédérica | ATER | Immunologie Médicale |
| GRATIA Séverine | ½ ATER | Biochimie Biotechnologie (LBF A) |
| REGENT Myriam | ½ ATER | Biochimie Biotechnologie (IAB) |
| ROSSI Caroline | ATER | Anglais Master ISM (JR) |
| RUFFIN Emilie | ATER | Pharmacie Galénique (Therex TIMC, La serve) |
| SAPIN Emilie | ATER | Physiologie Pharmacologie (HP2) |

MONITEURS ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

| | | | |
|-------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| BOUCHET | Audrey | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Biotechnologie (GIN, ESRF) |
| DUCAROUGE | Benjamin | (01-10-2008 au 30-09-2011) | Laboratoire HP2 (JR) |
| FAVIER | Mathieu | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Laboratoire HP2 (JR) |
| GRAS | Emmanuelle | (01-10-2010 au 30-09-2013) | Laboratoire HP2 (JR) |
| HAUDECOEUR | Romain | (01-10-2008 au 30-09-2011) | Chimie Thérapeutique (DPM) |
| LESART | Anne-Cécile | (01-10-2009 au 30-09-2013) | Informatique C2i |
| POULAIN | Laureline | (01-10-2009 au 30-09-2012) | Laboratoire HP2 (JR) |

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

| | | |
|------------------|----------|--|
| BELLET | Béatrice | Pharmacie Clinique |
| RIEU | Isabelle | Qualitologie (praticien Attaché - CHU) |
| TROUILLER | Patrice | Santé Publique (praticien Hospitalier - CHU) |

ATER: Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU: Centre Hospitalier Universitaire
CIB: Centre d'Innovation en Biologie
DPM: Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2: Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB: Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS: Institut de Biologie Structurale
JR: Jean Roget
LAPM: Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA: Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM: Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB: Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA: Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR: Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST: Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG: Professeur Agrégé
TIMC-IMAG: Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interaction

REMERCIEMENTS

Je voudrais dans un premier temps remercier chaleureusement mon jury qui m'a fait le plaisir d'accepter de siéger ; me permettant ainsi d'être jugée par des personnes que j'ai appréciées tout au long de mon cursus scolaire.

A madame Renée GRILLOT :

Vous avez accepté avec gentillesse de juger mon travail et de présider ce jury et je vous en remercie. Nos chemins se sont croisés à de multiples reprises au cours de mon cursus, des cours de parasitologie aux conseils d'UFR. Je garderai un très bon souvenir de vous comme professeur et doyen.

A madame Michèle GERMAN :

Merci de m'avoir fait confiance dès notre premier entretien téléphonique et de m'avoir permis de me spécialiser grâce au master dans un domaine et pour un métier que j'apprécie. Merci pour votre gentillesse, votre implication et votre support tout au long de cette dernière année de faculté mais aussi durant cette thèse. Je suis très heureuse de vous avoir à mes côtés pour clore ce dernier chapitre de ma vie estudiantine. Merci pour tout.

A madame Diane GODIN-RIBUOT :

Merci pour votre gentillesse tout au long de mon cursus, vous m'avez fait aimer la physiologie, j'espère aujourd'hui avec ce travail pour faire découvrir les essais cliniques globaux. Merci encore d'avoir trouvé le temps pour siéger à cette thèse.

A madame Julie DONJON-ROCHE :

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de clore ainsi avec moi ces sept années d'études. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et tes conseils aussi bien professionnels que mode. Mon stage à Flamel restera un très bon souvenir.

[Remerciements personnels retirés de la version électronique à la demande de l'auteur]

**Les Essais Cliniques
dans les
Pays en Développement
et les
Pays Emergents**

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| ABRÉVIATIONS..... | 13 |
| DEFINITIONS | 15 |
| | |
| <u>PARTIE I : LES ESSAIS CLINIQUES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT ET LES PAYS EMERGENTS.....</u> | 17 |
| | |
| 1 Introduction | 18 |
| 2 Les essais cliniques dans les pays en développement et les pays émergents | 19 |
| 2.1 Qu'est-ce qu'un essai clinique?..... | 19 |
| 2.2 Pays en développement..... | 21 |
| 2.3 Pays émergents..... | 22 |
| 2.3.1 Tiers 1 : la Chine | 22 |
| 2.3.2 Tiers 2 : l'Inde, la Russie et le Brésil | 23 |
| 2.3.3 Tiers 3 : La Turquie, l'Indonésie, la Pologne, l'Argentine, la Thaïlande, l'Afrique du Sud, le Mexique, le Pakistan, l'Egypte, le Venezuela, l'Ukraine, la Roumanie et le Vietnam. | 24 |
| 2.4 Etat des lieux de ce type d'essai clinique | 24 |
| 3 Pourquoi se tourne t-on vers ce type d'essai clinique aujourd'hui ?..... | 27 |
| 3.1 Marché en pleine expansion..... | 29 |
| 3.2 Réduction des coûts..... | 30 |
| 3.3 Recrutement facilité de patients..... | 31 |
| 3.4 Contexte réglementaire | 32 |
| 3.5 Conclusion | 33 |
| 4 Considérations à prendre en compte avant de décider de réaliser des études dans les pays émergents..... | 34 |
| 4.1 Problèmes dus à la langue | 35 |
| 4.2 Différences culturelles | 36 |
| 4.3 Logistique | 38 |
| 4.3.1 Logistique médicale..... | 39 |

| | | |
|--|---|----|
| 4.3.2 | Logistique opérationnelle | 40 |
| 4.4 | Réglementaire | 41 |
| 4.4.1 | Approbation réglementaire et éthique des essais cliniques..... | 41 |
| <u>PARTIE II : CONTEXTE ETHIQUE</u> | | 43 |
| 1 | Introduction | 44 |
| 2 | Contexte éthique au niveau international | 46 |
| 2.1 | Code de Nuremberg | 46 |
| 2.2 | Déclaration d’Helsinki..... | 48 |
| 2.3 | Déclaration de Manille..... | 49 |
| 2.4 | Lignes directrices internationales d’éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains | 49 |
| 2.5 | Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques pour l’essai des médicaments | 50 |
| 2.6 | Ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques | 50 |
| 2.7 | Conclusion | 51 |
| 3 | Contexte éthique au niveau européen | 51 |
| 3.1 | La réglementation européenne | 51 |
| 3.2 | L’Union Européenne (UE) et l’Agence Européenne du Médicament (EMA)..... | 52 |
| 3.2.1 | “Strategy paper on acceptance of clinical trials conducted in third countries” | 52 |
| 3.2.2 | «Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials conducted in third countries and submitted in marketing authorisation applications to the EMA”..... | 53 |
| 3.2.3 | “Draft reflection paper on ethical and good-clinical-practice aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorization applications to the European Medicines Agency” | 54 |
| 4 | Comparaison des avis pris sur des points de controverse dans la déclaration d’Helsinki, la ligne de conduite ICH relative aux Bonnes Pratiques Cliniques, la directive 2001/20/CE et la directive 2005/28/CE | 55 |
| 4.1 | Essais contrôlés contre placebo | 56 |

| | | |
|---|---|-----------|
| 4.2 | Traitement des sujets par le médicament expérimental après la fin de l'essai..... | 57 |
| 4.3 | Populations vulnérables..... | 58 |
| 4.4 | Obligation d'enregistrer un essai clinique..... | 58 |
| 5 | Contexte éthique au niveau de chaque pays..... | 59 |
| 5.1 | Réglementations nationales..... | 60 |
| 5.2 | Partenariat entre pays développés et en développement : exemple de l'EDCTP..... | 61 |
| 6 | Le consentement libre et éclairé..... | 62 |
| 7 | Les comités d'éthique..... | 64 |
| 8 | Enregistrement des essais cliniques..... | 65 |
| 8.1 | L'importance de la transparence..... | 66 |
| 8.2 | Le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS..... | 67 |
| 8.3 | Principal avantage de l'ICTRP pour les essais cliniques multinationaux : l'identification sans ambiguïté..... | 69 |
| 8.4 | Les registres primaires..... | 69 |
| 8.5 | Les registres associés..... | 70 |
| 9 | Solutions proposées..... | 70 |
| 10 | Essais cliniques non éthiques..... | 73 |
| 10.1 | Essai sur la névirapine..... | 73 |
| 10.2 | L'affaire Trovan®..... | 74 |
| 10.3 | Essais sur le ténofovir..... | 75 |
| <u>PARTIE III : EXEMPLES DU BRESIL ET DE L'INDE</u>..... | | 76 |
| 1 | Brésil..... | 77 |
| 1.1 | Généralités..... | 77 |
| 1.1.1 | Géographie (figure 16)..... | 77 |
| 1.1.2 | Langue..... | 78 |
| 1.1.3 | Démographie..... | 78 |
| 1.1.4 | Analphabétisme et pauvreté..... | 80 |
| 1.1.5 | Systèmes de santé..... | 80 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 1.2 | Les essais cliniques au Brésil | 82 |
| 1.2.1 | La réglementation des essais cliniques | 82 |
| 1.2.2 | Organisation réglementaire de la santé au Brésil | 83 |
| 1.2.3 | Mise en place et réalisation des essais cliniques | 84 |
| 1.2.4 | Délais et coûts | 85 |
| 1.2.5 | Essais cliniques multicentriques internationaux | 85 |
| 1.2.6 | Registre des essais cliniques | 86 |
| 1.3 | Les avantages du Brésil | 86 |
| 2 | Inde | 89 |
| 2.1 | Généralités | 89 |
| 2.1.1 | Géographie (figure 19) | 89 |
| 2.1.2 | Langue | 89 |
| 2.1.3 | Démographie | 90 |
| 2.1.4 | Analphabétisme et pauvreté | 91 |
| 2.1.5 | Système de castes | 91 |
| 2.1.6 | Systèmes de santé | 92 |
| 2.2 | Les essais cliniques en Inde | 93 |
| 2.2.1 | La réglementation des essais cliniques | 93 |
| 2.2.2 | Organisation réglementaire de la santé en Inde | 94 |
| 2.2.3 | Mise en place et réalisation des essais cliniques | 95 |
| 2.2.4 | Délais d’approbation | 97 |
| 2.2.5 | Essais cliniques multicentriques internationaux | 97 |
| 2.2.6 | Registre des essais cliniques | 98 |
| 2.3 | Les avantages de l’Inde | 98 |
| 3 | Comparaison des motivations des patients indiens et brésiliens pour participer à un essai clinique | 99 |
| | CONCLUSION | 101 |
| | REFERENCES | 103 |

TABLE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 Les différentes phases du développement d'un médicament..... | 20 |
| Figure 2 Répartition géographique de l'indice de développement humain | 21 |
| Figure 3 Répartition géographique des marchés émergents et des marchés développés en 2006 (marchés développés en rose, marchés émergents en bleu)..... | 22 |
| Figure 4 Evolution de la croissance du PIB de la Chine, des Etats-Unis et de la zone Euro entre 1999 et 2010 | 23 |
| Figure 5 Répartition de la localisation des sites menant les phases II et III de 30 compagnies pharmaceutiques..... | 26 |
| Figure 6 Les différents « pool » de patients présents dans les pays émergents | 26 |
| Figure 7 Facteurs poussant et facteurs ralentissant le développement des études cliniques dans les pays en développement | 27 |
| Figure 8 Comparaison de l'index d'attractivité de 16 pays | 28 |
| Figure 9 Part de marché des ventes mondiales par région en 2015..... | 29 |
| Figure 10 Contribution prévue des différentes régions à la croissance mondiale entre 2005 et 2010 et entre 2010 et 2015 | 29 |
| Figure 11 Balance des avantages et des questions à prendre en compte avant de mener un essai cliniques dans les pays émergents | 33 |
| Figure 12 Domaines à prendre en considération lors de l'élaboration du plan d'une étude clinique | 38 |
| Figure 13 Processus d'initiation d'un site investigateur..... | 40 |
| Figure 14 Temps estimé d'approbation des essais cliniques d'un point de vue éthique et réglementaire par pays (jours) | 42 |
| Figure 15 Chronologie des différents documents relatifs à l'éthique depuis le Code de Nuremberg en 1947 | 45 |
| Figure 16 Carte du Brésil | 77 |
| Figure 17 Densité démographique du Brésil en 2004 | 79 |
| Figure 18 Organisation réglementaire de la santé au Brésil | 83 |
| Figure 19 Carte de l'Inde | 89 |
| Figure 20 Carte représentant la localisation géographique des différentes langues parlées en Inde | 90 |
| Figure 21 Organisation des castes en Inde | 91 |
| Figure 22 Mise en place et réalisation des essais cliniques en Inde | 96 |

TABLE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 Evolution de la participation aux essais cliniques des pays ou région entre 2005 et 2008 | 18 |
| Tableau 2 Répartition géographique des patients (nombres) des études cliniques dont les données ont été soumises à l'EMA entre 2005 et 2009 | 24 |
| Tableau 3 Répartition géographique (en pourcentage) des sites des études cliniques dont les données cliniques ont été soumises à l'EMA entre 2005 et 2009 | 25 |
| Tableau 4 Comparaison du nombre de patients inclus par site actif dans les marchés établis et dans les marchés émergents | 31 |
| Tableau 5 Comparaison de l'importance des facteurs relatifs aux patients dans le recrutement pour les essais cliniques dans les pays développés et dans les pays émergents | 31 |
| Tableau 6 Comparaison du taux d'alphabétisation dans les marchés émergents et les marchés établis | 36 |
| Tableau 7 Comparaison des systèmes de santé dans les pays émergents et développés | 39 |
| Tableau 8 Exemples de ligne directrices concernant l'éthique en fonction des pays . | 60 |
| Tableau 9 Liste des pays développés et en développement partenaires de l'EDCTP . | 61 |
| Tableau 10 Noms des divers comités d'éthique dans le monde | 64 |
| Tableau 11 Les registres primaires | 70 |
| Tableau 12 Problèmes et solutions proposées pour la globalisation de la recherche clinique..... | 71 |
| Tableau 13 Superficie, population, principales métropoles et états pour chacune des 5 régions du Brésil..... | 78 |
| Tableau 14 Base légale des essais cliniques au Brésil | 82 |
| Tableau 15 Délais et coûts liés à la recherche clinique | 85 |
| Tableau 16 Comparaison de l'incidence de maladies entre le Brésil et l'Europe et Etats-Unis | 87 |
| Tableau 17 Base légale des essais cliniques en Inde | 93 |
| Tableau 18 Instances réglementaires impliquées dans les processus relatifs à la recherche clinique en Inde | 94 |
| Tableau 19 Délais d'approbation réglementaire des essais cliniques en Inde | 97 |
| Tableau 20 Comparaison des facteurs de motivation et des barrières à la participation à un essai clinique des sujets indiens et brésiliens..... | 100 |

ABRÉVIATIONS

AERB Atomic Energy Review Board

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ANVISA Agência nacional de vigilância sanitária

BARC Baba Atomic Research Centre

CDL Central Drug Laboratory

CDSCO Organisation Indienne de Contrôle des Médicaments

CE Communauté Européenne

CEP Comitê de Etica em Pesquisa

CIE Comité Indépendant d'Ethique

CLAA Central License Approving Authority

COISM ou CIOMS Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales

CONEP Comissao Nacional de Etica em Pesquisa

COPEM Coordination des Essais Cliniques et de la Recherche

DBT Department of Biotechnology

DCC Durg Consultative Committee

DCGI Drug Control General India

DTAB Drugs Technical Advisory Board

EDCTP European & Developing Countries Clinical Trials Partnership

EEE Espace Economique Européen.

EMA European Medicine Agency

EPAR European Public Assessment Report

FDA Food and Drug Administration

FIOCRUZ Fondation Oswaldo Cruz

GCP Good Clinical Practice

GEAC Genetic engineering approval committee

GESEF Division de l'Evaluation de l'Efficacité et de la Sécurité

ICH International Conference on Harmonisation

ICMJE Comité international des rédacteurs en chef de revues médicales

ICMR India Council of medical research

ICTRP Système d'enregistrement international des essais cliniques

ISRCTN International Standard Randomised Controlled Trial Number

NIH National Institutes of Health

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PAHO Organisation de Santé panaméricaine

PHRMA Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

ReBEC Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SUS Sistema de Saúde Único

UE Union Européenne

UNESCO United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization

UTN Universal Trial Number

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

DEFINITIONS

Ces définitions sont issues de l'article 2 de la directive 2001/20/CE et sont relatives aux essais cliniques. Elles sont données ici afin de permettre une meilleure compréhension des termes utilisés dans le travail ci après.

Comité d'éthique : organe indépendant, dans un État membre, composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé.

Consentement éclairé : décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin.

Effet indésirable : toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée.

Essai clinique : toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres.

La définition d'essai clinique a été revue depuis 2001. Le terme « essai clinique » a été remplacé par le terme « recherche biomédicale » dont la définition donnée dans le Code de La Santé Publique (article R1121-1 modifié par le décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5) est la suivante :

Les **recherches biomédicales** portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

Essai clinique multicentrique : essai clinique réalisé selon un même protocole, mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers.

Essai clinique non interventionnel : étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies.

Événement indésirable: toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement.

Investigateur : un médecin ou une personne exerçant une profession agréée dans l'État membre aux fins de travaux d'investigation en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience dans le domaine des soins aux patients qu'elle requiert. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal.

Médicament expérimental : principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée.

Participant : personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin.

Promoteur : personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.

Protocole : document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications.

PARTIE I :
LES ESSAIS CLINIQUES DANS
LES PAYS EN DEVELOPPEMENT
ET LES PAYS EMERGENTS

1 Introduction

La manière dont sont menés les essais cliniques a changé ces 20 dernières années avec l'introduction de lignes directrices sur les Bonnes Pratiques Cliniques et la globalisation de la recherche biomédicale. Les essais cliniques étaient auparavant réalisés seulement dans les pays industrialisés (principalement en Europe et aux Etats-Unis). Ils sont maintenant globalisés, c'est à dire réalisés à la fois dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en développement et émergents comme le montre le tableau 1, et sont nommés « essais cliniques globaux ».

Tableau 1 Evolution de la participation aux essais cliniques des pays ou régions entre 2005 et 2008¹

| Pays ou région | 2005 (%) | 2008(%) | Croissance |
|-----------------|----------|---------|------------|
| USA | 49,7 | 49,2 | -1,1 |
| Europe | 25,7 | 25,2 | -2,2 |
| Canada | 10,0 | 6,8 | -32,4 |
| Allemagne | 7,9 | 6,4 | -19,0 |
| Royaume-Uni | 5,1 | 4,6 | -11,3 |
| Amérique du Sud | 2,4 | 3,1 | 30,7 |
| Pologne | 2,0 | 1,7 | -19,0 |
| Brésil | 1,4 | 2,1 | 52,9 |
| Russie | 1,4 | 1,3 | -6,5 |
| Chine | 1,1 | 1,9 | 74,5 |
| Inde | 1,1 | 1,4 | 27,4 |

On peut retenir quatre raisons justifiant cette globalisation (ou mondialisation) de la recherche clinique¹:

- La science faisant de nombreux progrès dans toutes les aires thérapeutiques, des études prenant en compte un plus grand nombre de patients sont requises pour prouver la supériorité d'un médicament expérimental par rapport à un traitement déjà existant.
- De nombreux brevets de produits « blockbuster » expirant dans les prochaines années, les compagnies pharmaceutiques se pressent pour découvrir de nouveaux médicaments pour les remplacer et multiplient donc le nombre d'essais cliniques.
- Avec l'émergence des médicaments de biotechnologies, les essais cliniques pour ce type de produit se sont aussi développés.
- Le nouvel attrait pour les marchés émergents a forcé les compagnies pharmaceutiques à prendre en compte ces pays dans le développement de leurs produits.

Comment peut t-on expliquer ce nouveau phénomène de globalisation de la recherche clinique? Pourquoi a t-il pris une telle ampleur ces dernières années? Quels en sont les avantages et les inconvénients ?

Nous allons dans ce travail nous attacher dans un premier temps à définir le contexte des essais cliniques dans les pays en développement ou émergents, puis dans un second temps nous développerons leurs avantages et leurs inconvénients. Enfin, nous illustrerons nos propos par l'exemple de deux pays très impliqués dans ces nouveaux essais cliniques : le Brésil et l'Inde.

2 Les essais cliniques dans les pays en développement et les pays émergents ²

2.1 Qu'est-ce qu'un essai clinique?

La directive 2001/20/CE définit un essai clinique de la manière suivante :

«essai clinique»: toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. »³

La définition d'essai clinique a été revue depuis 2001. Le terme « essai clinique » a été remplacé par le terme « recherche biomédicale » dont la définition donnée dans le Code de La Santé Publique (article R1121-1 modifié par le décret n°2012-597 du 27 avril 2012-art. 5)⁴ est la suivante :

« Les recherches biomédicales portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. »

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), quant à elle, détaille que « les interventions portent, entre autres, sur les médicaments, les cellules et autres produits biologiques, les actes chirurgicaux, les techniques radiologiques, les dispositifs, les thérapies comportementales, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs etc.»⁵:

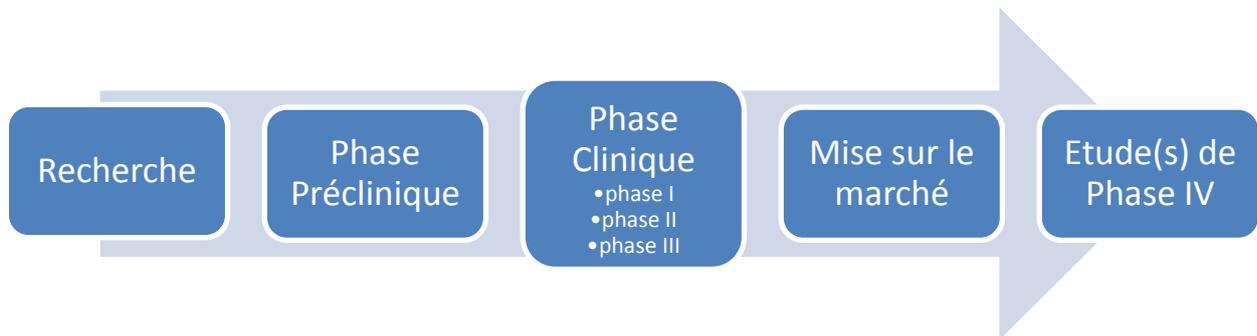


Figure 1 Les différentes phases du développement d'un médicament

Comme le montre la figure 1, la phase clinique se situe dans le développement du médicament après la phase de recherche fondamentale qui a permis d'identifier la molécule à développer et la phase préclinique qui a servi à évaluer les effets thérapeutiques et toxiques potentiels du médicament sur des modèles *in vitro* et/ou *in vivo*.⁶

Les essais cliniques se divisent eux même en différentes phases⁶ :

- La **phase I**, réalisée sur des volontaires sains, a pour but d'étudier les propriétés pharmacologiques et la toxicité du médicament expérimental.
- La **phase II**, réalisée sur un nombre limité de patients, évalue quant à elle les effets potentiels du produit sur la maladie.
- La **phase III**, réalisée sur un grand nombre de patients, a pour finalité l'évaluation de l'efficacité du produit et la détermination de la dose et du rythme d'administration.
- Enfin, des études peuvent être menées après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Elles auront pour but de dépister et recenser des effets secondaires rares ou des complications tardives. Ce sont les études de **phase IV**.

La décision de mener des essais cliniques dans une région géographiquement déterminée devra être prise en ayant au préalable une connaissance de l'épidémiologie de la pathologie concernée et des infrastructures sanitaires existantes. Cette recherche devra aussi être menée en cohérence avec l'environnement politique et l'organisation sociale de la société².

Différents types d'essais cliniques peuvent être menés dans les pays en développement² :

- Des essais concernant des pathologies spécifiques des pays non développés comme la bilharziose ou le paludisme.
- Des essais concernant des produits déjà évalués dans les pays développés et dont les dossiers d'enregistrement dans les pays en développement doivent être complétés par ces études qui prennent en compte l'utilisation de ces traitements dans les conditions locales.
- Des essais sur des maladies ubiquistes : ces essais peuvent être menés dans les pays développés ou dans les pays en développement ou émergents pour des raisons de coût ou pour des raisons spécifiques liées au protocole tel le besoin de patients naïfs de tout traitement.

Nous n'allons développer dans ce travail que les essais cliniques réalisés dans les pays en développement ou émergents sur des maladies ubiquistes dans le but de soumettre les données cliniques recueillies lors de la demande d'AMM en Europe auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Avant de nous attacher à parler des essais cliniques, définissons d'abord les notions de pays en développement et de pays émergents.

2.2 Pays en développement

Depuis tout temps, de multiples classifications ont été données pour définir et classer les pays dans le monde :

- classification basée sur la localisation géographique des pays : pays du Nord et pays du Sud séparés par la limite Nord-Sud.
- classification de la Banque Mondiale basée sur le Revenu National Brut par habitant (RNB) où l'on distingue les économies à revenu faible, moyen (divisé en moyen inférieur et moyen supérieur) et haut revenu. Ce type de classification n'est pas forcément en concordance avec le niveau de développement du pays bien qu'on classe parfois les économies à faible et à moyen revenus comme celles des pays en développement.⁷
- classification basée sur l'indice de développement humain (IDH) : pays développé, en développement ou en voie de développement. L'IDH est un indice destiné à mesurer le niveau moyen d'un pays selon trois critères de développement humain : la longévité, l'instruction et les conditions de vie. Cet indice est publié régulièrement dans le Rapport Mondial sur le Développement Humain et est calculé par le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD). La carte de la figure 2 montre la répartition géographique de ces indices dans le monde.

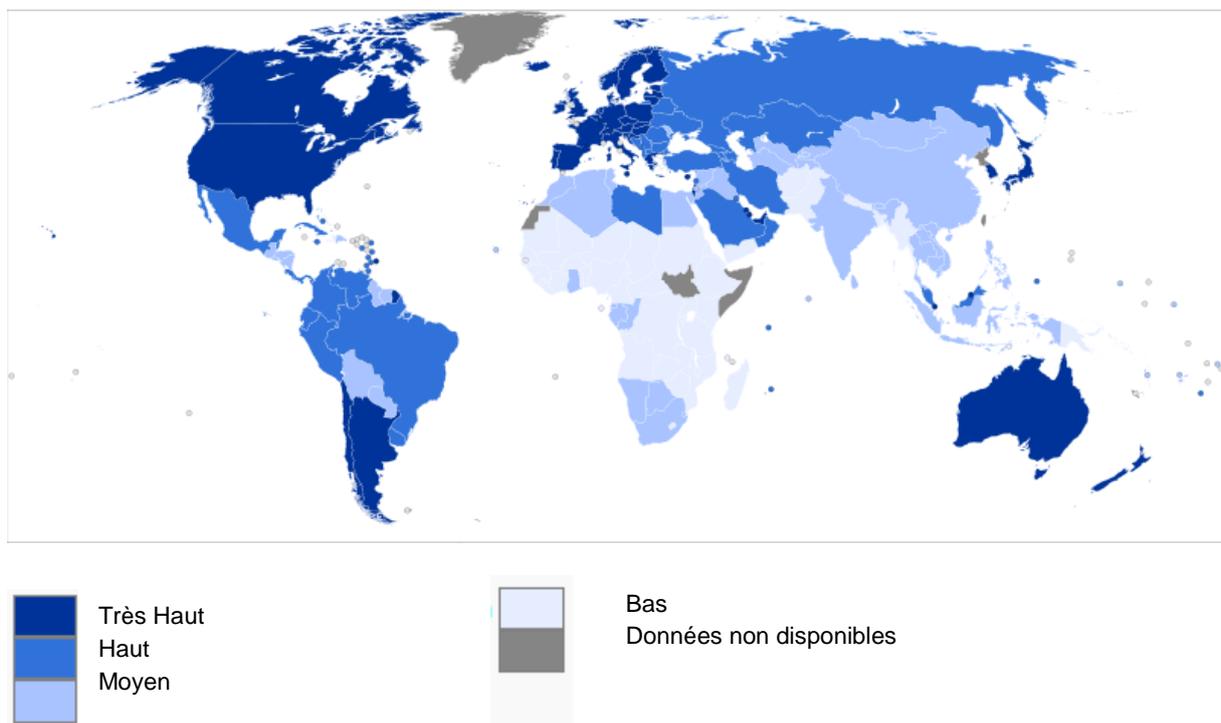


Figure 2 Répartition géographique de l'indice de développement humain ⁸

- classification en fonction du type de marché que représente chaque pays : marché émergent ou marché développé. Cette notion d'émergence permet de qualifier les pays qui ne sont plus en développement, mais ne sont pas encore des pays entièrement développés, et qui offrent pour les investisseurs de nombreuses opportunités. Cette notion de marchés émergents va être plus développée dans le paragraphe qui lui est consacré ci-après. La carte de la figure 3 datant de 2006 donne une vision de la répartition géographique des marchés émergents (en bleu) et des marchés développés (en rose).

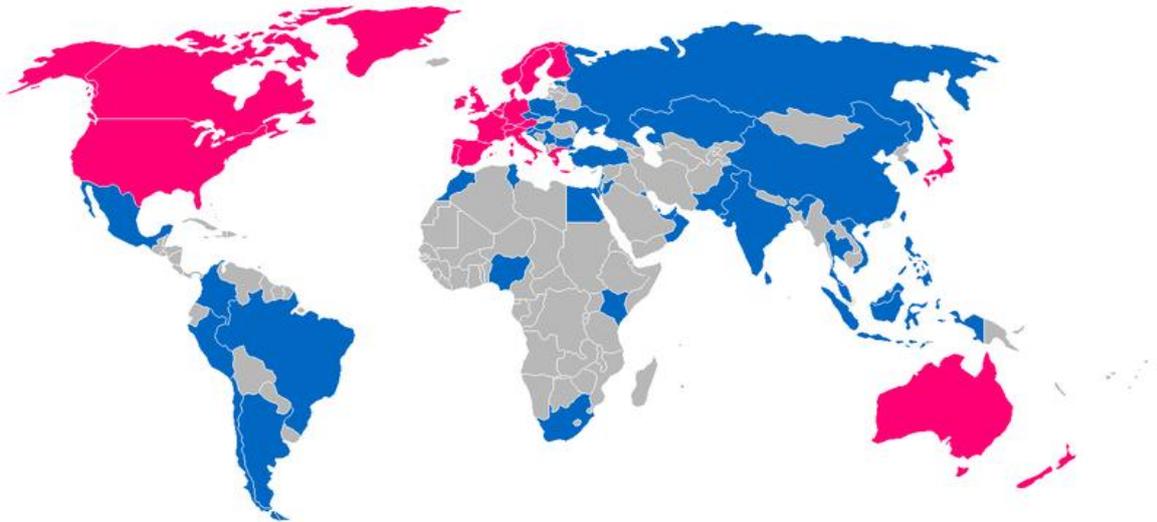


Figure 3 Répartition géographique des marchés émergents et des marchés développés en 2006 (marchés développés en rose, marchés émergents en bleu)⁹

2.3 Pays émergents

On peut définir les marchés émergents selon différentes manières : cette définition peut avoir une vision géographique élargie et englober l'Amérique Latine (Argentine, Brésil, Chili et Mexique), l'Europe de l'Est dont la Russie, l'Afrique, la Chine, l'Inde et l'Asie du Sud-est. Cette vision des pays émergents peut être parfois encore plus large et définir les pays émergents comme ceux qui ne font pas partie des trois régions ICH (Europe, États-Unis, Japon)¹⁰.

Nous allons dans ce travail nous focaliser sur le marché pharmaceutique de ces pays et suivre la classification d'une entreprise de conseil dans le secteur pharmaceutique, nommée IMS Health, qui a défini 17 pays émergents qu'elle a nommé pays ou marchés « pharmergents ». Elle les a classés en trois sous-groupes appelés Tiers 1, Tiers 2 et Tiers 3 présentés ci-dessous¹¹.

2.3.1 Tiers 1 : la Chine

Avec un Produit Intérieur Brut absolu de 7,9 milliards de dollars en 2008 et un marché pharmaceutique attendu à 40 milliards de dollars en 2013, la Chine est au premier rang des pays pharmergents et le troisième marché pharmaceutique du monde en 2011. Comme le montre le diagramme de la figure 4, son taux de croissance depuis 1999 est largement supérieur à celui des États-Unis et de la zone Euro.

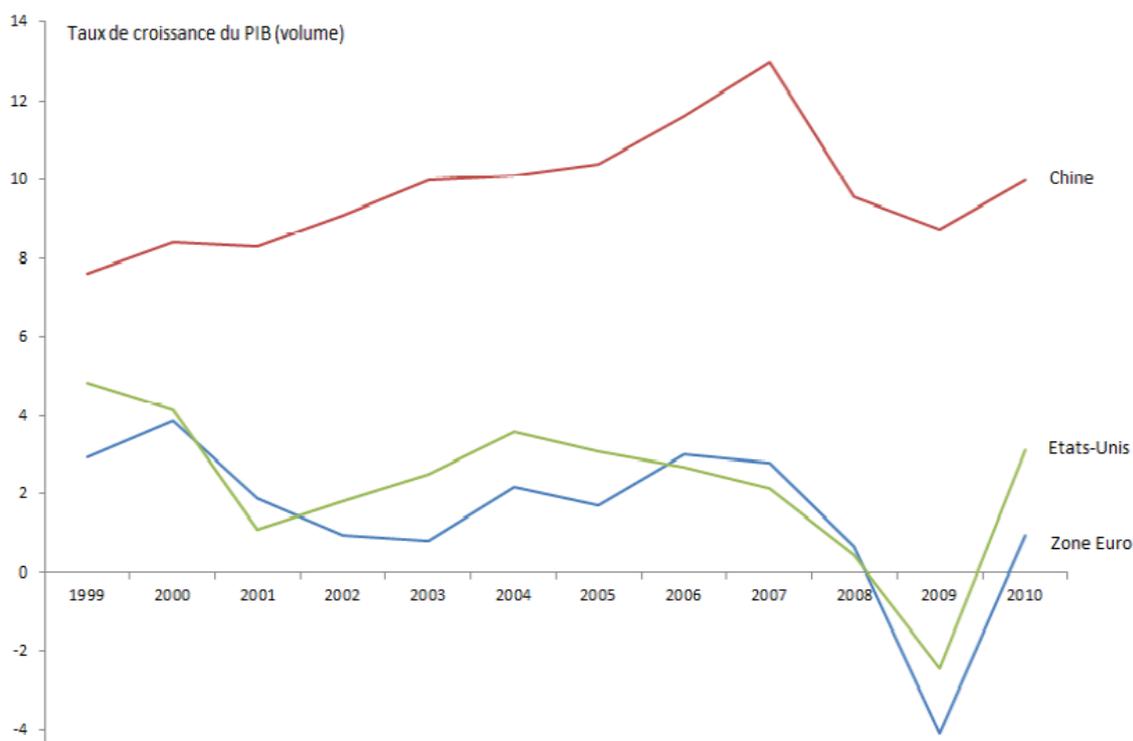


Figure 4 Evolution de la croissance du PIB de la Chine, des Etats-Unis et de la zone Euro entre 1999 et 2010¹²

La croissance du marché pharmaceutique chinois va continuer à être principalement due aux médicaments génériques fabriqués et commercialisés par des sociétés chinoises, mais l'on notera que la demande en médicaments innovants se développe¹³. Avec une population estimée à 1,3 milliard de personnes, la Chine est en demande croissante de médicaments pour traiter les maladies chroniques. Son secteur pharmaceutique a augmenté de 26% en 2008. Néanmoins, l'environnement réglementaire reste complexe, complexité renforcée par la concurrence locale accrue, l'intervention du gouvernement sur la tarification des médicaments et l'incertitude qui règne autour des réformes de santé¹⁴.

2.3.2 Tiers 2 : l'Inde, la Russie et le Brésil

Le Produit Intérieur Brut est compris entre 2 et 4 milliards de dollars en 2008 pour ces trois pays ; il est attendu pour chacun d'eux une augmentation de 5 à 15 milliards de dollars de leurs ventes pharmaceutiques annuelles avant 2013.

- **Inde** : Le marché indien se caractérise par l'émergence de la concurrence faite par des producteurs de génériques et de médicaments biosimilaires bon marché. On peut y noter l'apparition d'une population bourgeoise naissante représentative de la classe moyenne, de la notion de propriété intellectuelle et des droits qui y sont relatifs ainsi que l'amélioration des infrastructures médicales^{13,14}.
- **Russie** : Les points positifs du marché pharmaceutique russe sont la forte présence de l'assurance privée et la bonne formation des médecins. On peut toutefois regretter le faible niveau de la prévention et du diagnostic et le manque complet de standards cliniques pour la prise en charge des maladies chroniques. Des prix élevés, une influence gouvernementale croissante sur la prescription des médicaments et des groupes puissants

exerçant des pressions en faveur des fabricants locaux sont caractéristiques de ce marché qui a connu une forte croissance ces dernières années¹⁴.

- **Brésil** : Le Brésil a vu une croissance importante de son marché pharmaceutique ces dernières années, atteignant 20% en 2008. Ses caractéristiques sont la concurrence croissante des médicaments génériques, le fort taux de population urbaine (85%), l'accès aux médicaments grâce à une large couverture d'assurance maladie publique et la présence d'assurances maladies privées supplémentaires¹⁴.

Les pays du Tiers 1 et du Tiers 2 ont été désignés par l'économiste Jim O'Neill sous l'acronyme **BRIC** (pour **B**résil, **R**ussie, **I**nde, **C**hine) pour la première fois en 2001¹⁵. Selon lui, l'économie de ces pays devrait rapidement se développer pour qu'en 2040 la réunion de leurs Produits Intérieurs Bruts soit égale à celle du G6 (États-Unis, Japon, Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie).

2.3.3 Tiers 3 : La Turquie, l'Indonésie, la Pologne, l'Argentine, la Thaïlande, l'Afrique du Sud, le Mexique, le Pakistan, l'Égypte, le Venezuela, l'Ukraine, la Roumanie et le Vietnam.

Une augmentation du chiffre d'affaire de 1 à 5 milliards de dollars US est attendue pour chacun de ces pays avant 2013. Les caractéristiques communes de ces marchés, bien qu'ils soient tous uniques et complexes, sont leur dynamisme et la rapidité possible de leur changement (ce qui peut néanmoins représenter un risque pour les investisseurs).

2.4 Etat des lieux de ce type d'essai clinique

Après avoir défini les marchés émergents, intéressons-nous aux essais cliniques qui y sont menés en faisant un état des lieux.

Un rapport publié en 2010 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA)¹⁶ présente les caractéristiques des études cliniques qui lui ont été soumises entre 2005 et 2009 dans les dossiers de demande d'AMM. On y trouve deux tableaux intéressants. Le premier tableau détaille le nombre de patients recrutés par pays et par année pour des essais cliniques supportant les demandes d'AMM faites entre 2005 et 2009 (tableau 2).

Tableau 2 Répartition géographique des patients (nombre) dans les études cliniques dont les données ont été soumises à l'EMA entre 2005 et 2009¹⁶

| Pays ou région | Année | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | TOTAL |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Irlande, Royaume-Uni, Danemark, Grèce, Espagne, Portugal, Finlande, Suède et Autriche, Norvège, Islande, Lichtenstein | | 27822 | 30714 | 42894 | 27561 | 33711 | 162702 |
| Etats-Unis+ Canada | | 37117 | 33389 | 41810 | 55165 | 42269 | 209705 |
| Reste du Monde | | 21653 | 48384 | 40895 | 64101 | 46059 | 221092 |

Les chiffres parlent d'eux même et on ne peut que constater l'augmentation au fil des années du nombre de sujets recrutés dans les pays du « reste du Monde », zone ayant, au total, recruté le plus de sujets pendant ces cinq années.

Le second tableau expose la répartition en pourcentage des sites investigateurs suivant trois régions pour les études cliniques pivots soumises à l'EMA pour cette même période.

Tableau 3 Répartition géographique (en pourcentage) des sites des études cliniques dont les données cliniques ont été soumises à l'EMA entre 2005 et 2009¹⁶

| Région \ Année | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | TOTAL |
|---|------|------|------|------|------|-------|
| Pays de l'Union Européenne + Norvège, Islande, Lichtenstein, Suisse | 35,2 | 37,7 | 37,0 | 34,2 | 38 | 36,5 |
| Etats-Unis+ Canada | 54,3 | 44,0 | 44,7 | 42,3 | 39 | 44,0 |
| Reste du Monde | 10,5 | 18,3 | 18,3 | 23,5 | 23 | 19,6 |

Ces données montrent qu'en Europe l'implication reste plus ou moins égale au fil du temps. Les pays d'Amérique du Nord, quant à eux, sont moins impliqués dans les essais cliniques au fil des années. Au contraire, les pays du « reste du Monde » sont, eux, de plus en plus engagés dans ce phénomène.

Ces différentes données donnent une vue d'ensemble sur ce phénomène récent de globalisation des essais cliniques. Pourtant, ce phénomène n'est pas un phénomène isolé comme le montre le diagramme de la figure 5. Sur 30 compagnies pharmaceutiques reconnues, seules 5 ont moins de 20% de leurs sites d'essais cliniques de phases II et III situés hors Europe et Amérique du Nord.

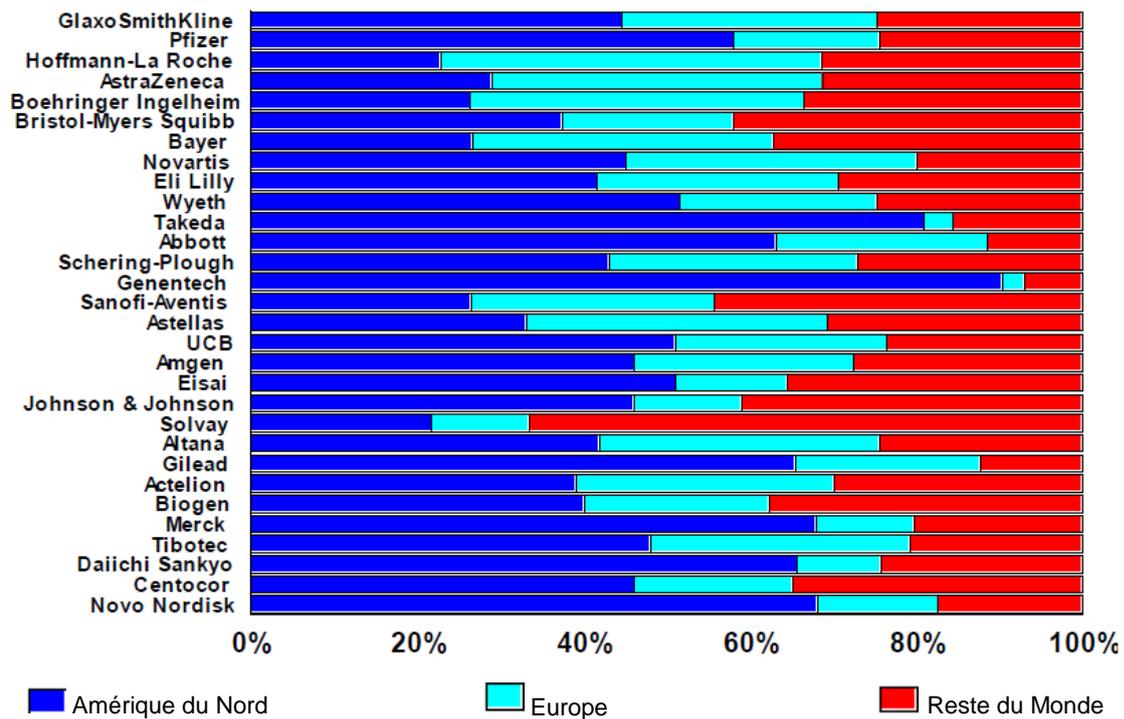


Figure 5 Répartition de la localisation des sites menant les phases II et III de 30 compagnies pharmaceutiques¹⁷

On notera toutefois que ce phénomène de globalisation est possible car les patients des pays émergents et des pays en développement souffrent des mêmes pathologies que ceux des pays développés comme le montre la carte de la figure 6.

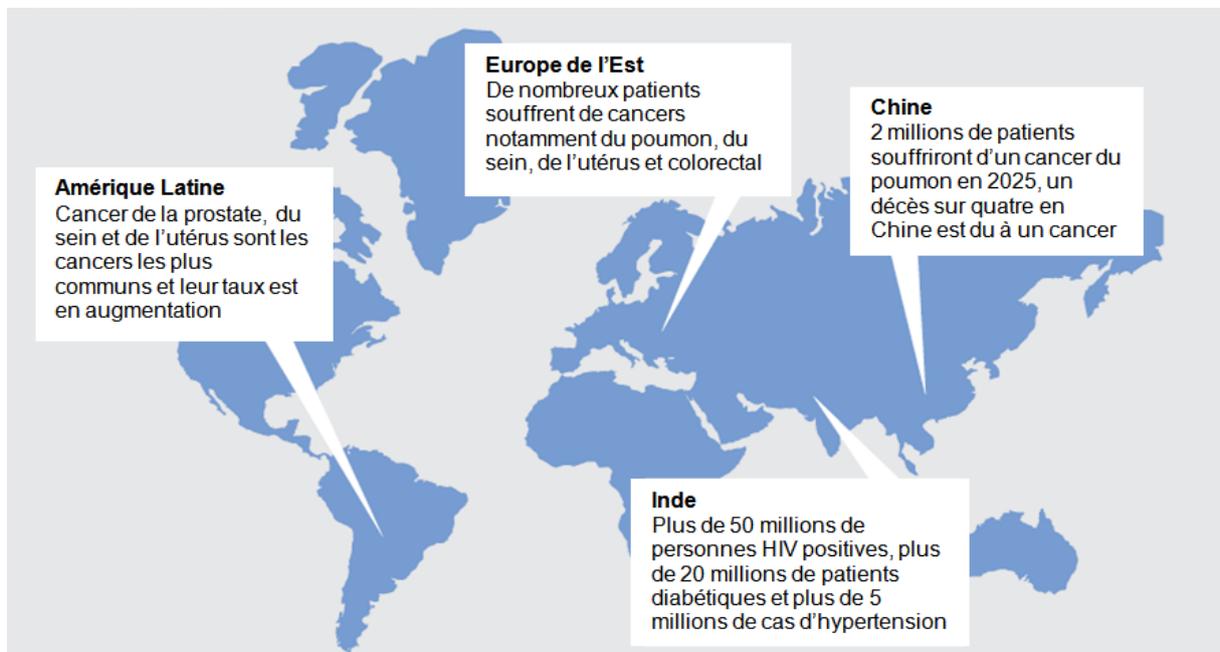


Figure 6 Les différents « pool » de patients présents dans les pays émergents¹⁸

3 Pourquoi se tourne t-on vers ce type d'essai clinique aujourd'hui ?

Entre 1995 et 2005, le nombre d'essais cliniques réalisés hors des Etats-Unis a plus que doublé et le nombre d'essais cliniques réalisés aux Etats-Unis ou en Europe a diminué.¹⁹ Pourquoi les compagnies pharmaceutiques tendent-elle aujourd'hui à ainsi délocaliser leur recherche? La figure 7 donne les raisons qui tendent à pousser et à ralentir le développement de ce phénomène de globalisation de la recherche clinique.

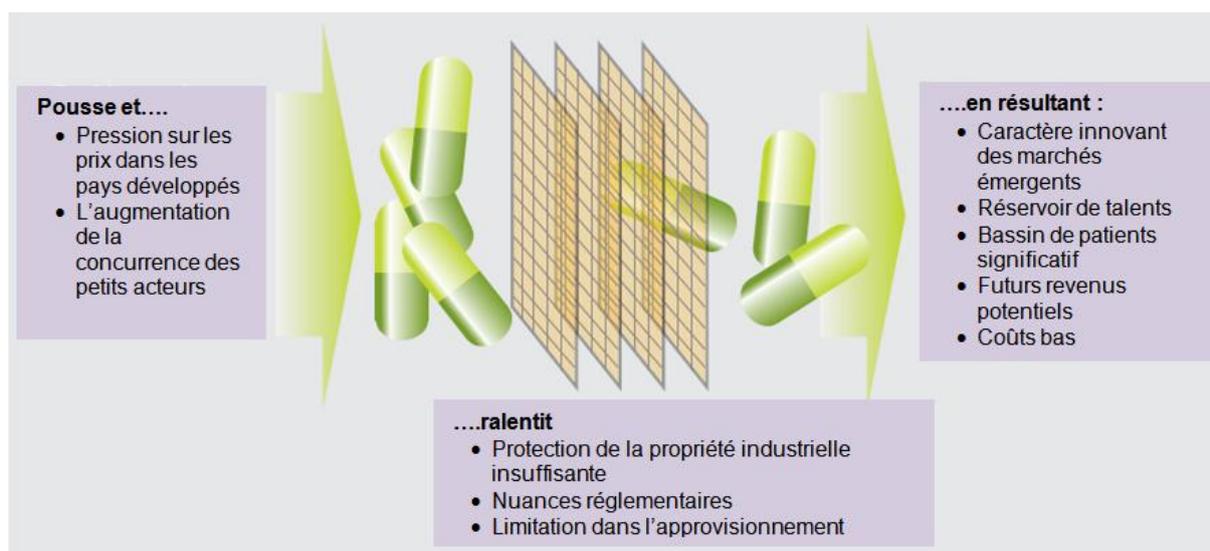


Figure 7 Facteurs poussant et facteurs ralentissant le développement des études cliniques dans les pays en développement ¹⁸

En recherche clinique, on peut classer les pays en fonction de leur attractivité grâce à un index d'attractivité gradué de 1 à 10 (10 étant la meilleure note). Cet index est basé sur :

- la réserve (« pool ») de patients,
- les coûts de la recherche clinique,
- les conditions réglementaires,
- la pertinence de l'expertise,
- l'environnement et les infrastructures du pays.

La figure 8 représente l'index d'attractivité des 16 pays décomposé en fonction de ces critères de notation.

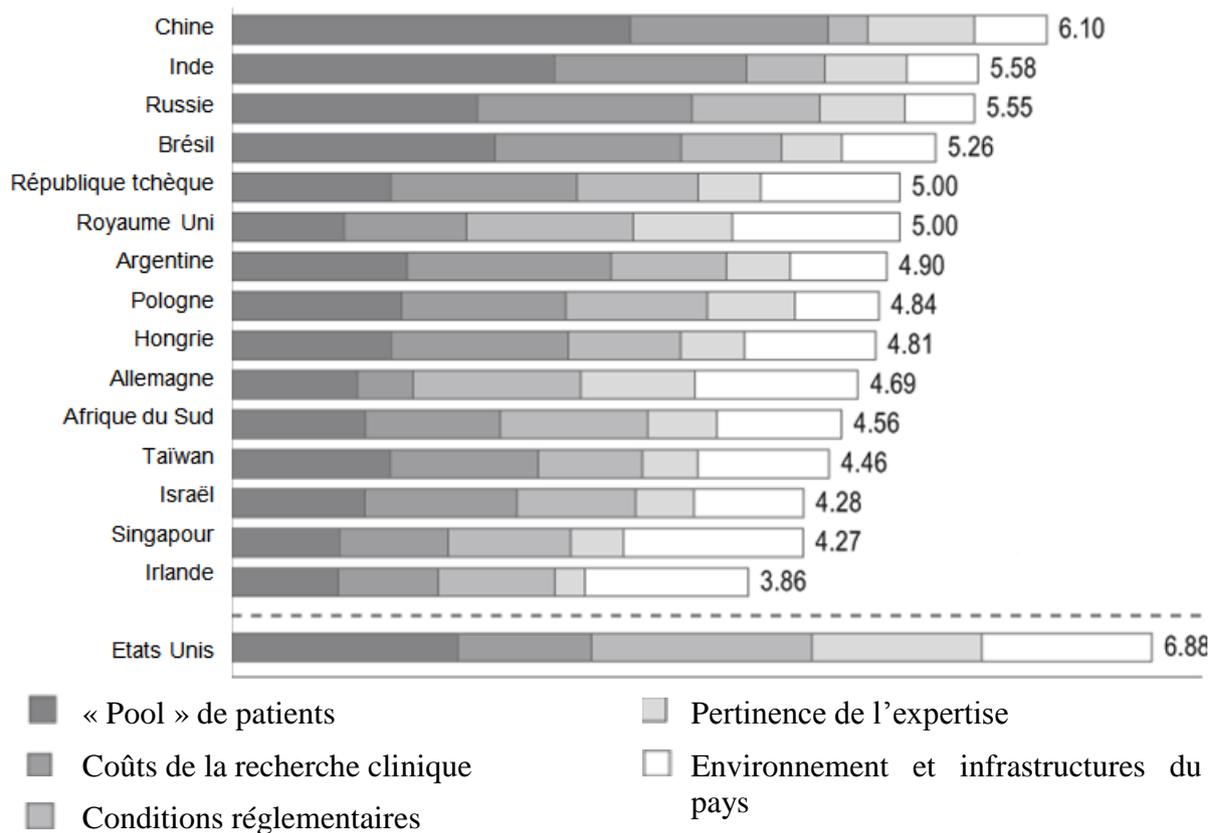


Figure 8 Comparaison de l'index d'attractivité de 16 pays²⁰

On peut toutefois retenir quatre points importants qui expliquent l'attrait des pays émergents ou en développement pour la recherche clinique :

- Un marché en pleine expansion.
- La réduction des coûts de la recherche.
- Le recrutement facilité de patients.
- Un contexte réglementaire particulier.

3.1 Marché en pleine expansion

Les pays émergents représentent des marchés en pleine expansion. La société IMS Health a prévu que d'ici à 2015, la Chine allait remplacer les Etats-Unis comme principal contributeur à la croissance mondiale. Le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine (BRIC) détiendront plus de parts de marché des ventes mondiales pharmaceutiques que la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne réunis avec 17% pour les premiers et seulement 15% pour les seconds (figure 9)²¹.

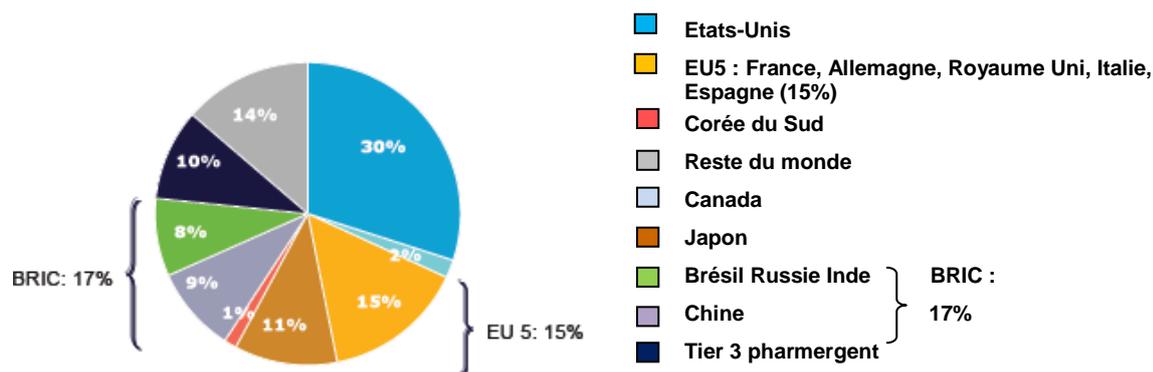


Figure 9 Part de marché des ventes mondiales par région en 2015 ²¹

De même, les 17 pays considérés comme pharmergents contribueront à 62% dans la croissance mondiale entre 2010 et 2015

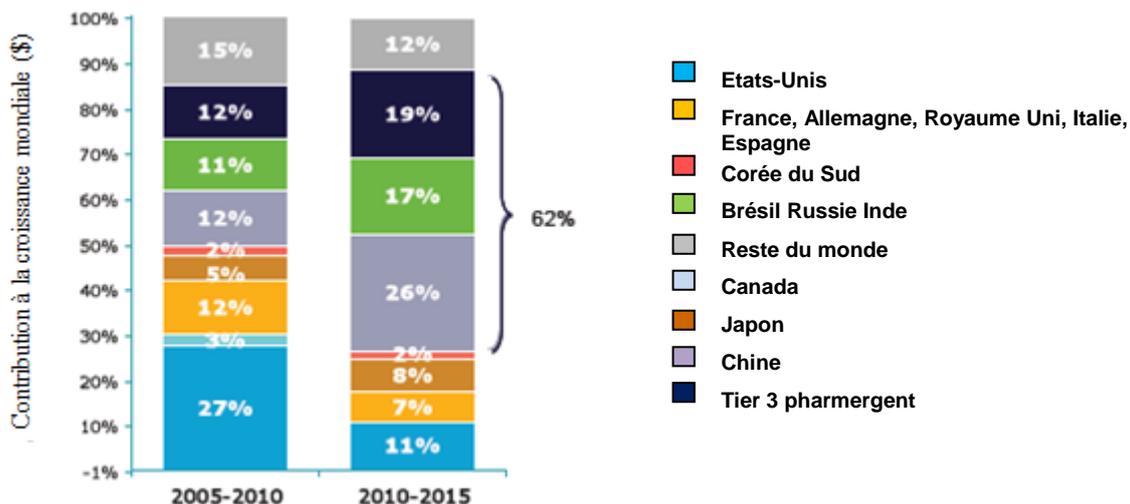


Figure 10 Contribution prévue des différentes régions à la croissance mondiale entre 2005 et 2010 et entre 2010 et 2015 ²¹

3.2 Réduction des coûts

Le deuxième facteur favorable est le bénéfice financier pour les compagnies pharmaceutiques de réaliser leurs essais cliniques dans ces pays.

Le budget d'un site de recherche représente une faible proportion comparée au coût total du développement clinique (environ 25%). Pourtant, en réduisant ses coûts de moitié, une compagnie pharmaceutique peut économiser 12,5% du coût total de l'étude, ce qui représente une économie non négligeable. Cette réduction des coûts s'explique par le salaire bas dans ces pays du personnel impliqué dans une étude clinique (médecin, infirmière et coordinateur de l'étude)¹⁹. Le coût d'un site investigateur en Inde est 40 à 50% celui d'un site aux Etats-Unis, ce qui explique l'augmentation de la délocalisation des essais des phases II et III en Inde²².

Ce bénéfice financier ne doit pourtant pas être un facteur décisif pour mener une étude dans les pays émergents. En effet, les investigateurs de pays émergents connaissent aujourd'hui la rémunération de leurs homologues dans les pays développés et veulent donc être rémunérés à un niveau comparable²³. On devra donc être attentif au fait que cette rémunération ne devienne pas une motivation trop importante pour l'investigateur dans ces pays, ce qui pourrait poser des problèmes d'ordre éthique²³.

De plus, il faudra ajouter au coût principal de l'étude les coûts additionnels, coûts qui n'existent pas avec les essais cliniques menés dans les pays développés. En effet, mener une étude clinique dans les pays en développement et les pays émergents entraîne des négociations plus longues et plus compliquées, des transferts de technologies, une formation plus poussée du personnel clinique, des traductions de documents, des coûts de transport plus élevés dus à des distances plus longues et le besoin de supports au niveau local²³. Il est donc pertinent de prendre en compte ces dépenses lors de l'évaluation du coût de l'étude.

3.3 Recrutement facilité de patients

Comme le montre le tableau 4, la troisième raison, qui est la plus importante et la plus commune, est le nombre de patients inclus par site actif dans les marchés émergents, nombre supérieur à celui des sites situés dans les marchés dits établis.

Tableau 4 Comparaison du nombre de patients inclus par site actif dans les marchés établis et dans les marchés émergents²⁴

| Marché établi | Nombre de patients par site (2008) | Evolution depuis 2006 (en nombre de patients) | Marché émergent | Nombre de patients par site (2008) | Evolution depuis 2006 (en nombre de patients) |
|------------------|------------------------------------|---|---------------------|------------------------------------|---|
| France | 7.6 | +1.3 | Europe de l'Est | 13.0 | +2.6 |
| Allemagne | 8.3 | +1.5 | Amérique Latine | 11.4 | +2.3 |
| Royaume Uni | 8.1 | +2.5 | Asie | 11.1 | +0.1 |
| Canada | 6.5 | +0.3 | | | |
| Etats Unis | 5.7 | -0.4 | | | |
| Moyenne des pays | 7.2 | +1.0 | Moyenne des régions | 11.8 | +1.7 |

Georg Mathis estime que le taux de recrutement dans les pays d'Europe de l'Est ou Centrale est jusqu'à dix fois supérieur à celui des pays d'Europe Occidentale²³. Cette efficacité dans le recrutement s'explique par la relation patient/médecin plus proche, ce qui entraîne moins d'hésitation de la part des patients à suivre les suggestions faites par leurs médecins²³. Cette efficacité peut aussi s'expliquer par l'existence d'une large population de patients répondant aux critères d'inclusion des études cliniques concernant les principales aires thérapeutiques (dont bon nombre est naïf de tout traitement); et par le grand nombre de médecins et d'investigateurs cliniques compétents¹⁰ (tableau 5).

Tableau 5 Comparaison de l'importance des facteurs relatifs aux patients dans le recrutement pour les essais cliniques dans les pays développés et dans les pays émergents²³

| | Pays émergents | Pays développés |
|---|----------------|-----------------|
| Patient naïf de tout traitement | +++ | + |
| Probabilité de donner son consentement | +++ | + |
| Motivation du patient à participer à l'étude clinique | +++ | + |
| Rétention des patients | +++ | ++ |
| Longueur de l'essai | +++ | + |

+++ très important ++ moyennement important + peu important + / - très peu important

Le grand nombre de sujets potentiels permet d'accélérer la phase de recrutement de l'étude : sachant que 80% des études cliniques échouent à recruter dans les temps impartis²⁵; mener des études dans ces nouvelles régions permet ainsi de limiter ce problème qui peut se révéler coûteux et chronophage.

3.4 Contexte réglementaire²⁶

L'environnement réglementaire bureaucratique de plus en plus lourd et coûteux dans les pays développés est un autre facteur expliquant l'importance de ce processus de globalisation. La réglementation associée à la recherche clinique devient, dans ces pays, de plus en plus complexe et contraignante pour le personnel clinique, notamment en termes de conformité, de formation et de documentation.

De plus, le contexte réglementaire en général peut être moins strict dans les pays émergents, notamment pour les études de thérapie cellulaire ou celles portant sur les dispositifs médicaux. Prenons l'exemple d'Hong-Kong dont l'environnement réglementaire est relativement souple et où aucune approbation gouvernementale n'est obligatoire pour mener de telles études. Hong-Kong est ainsi devenu un lieu attractif pour les études de thérapie cellulaire durant le mandat de Georges W. Bush quand ces essais étaient bannis aux États-Unis¹⁷. De plus, il faut noter que l'adoption dans les pays en développement d'une protection plus stricte de la propriété intellectuelle et des lignes directrices émises par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) sur les Bonnes Pratiques Cliniques a favorisé ce phénomène de globalisation de la recherche clinique¹⁹.

3.5 Conclusion

Bien que globaliser la recherche clinique présente de multiples avantages, les compagnies pharmaceutiques doivent peser le pour et le contre d'une telle action (figure 11). Nous n'allons pas traiter ici des questions à se poser car elles sont spécifiques des études et des pays, mais il est important d'en avoir conscience lors de l'évaluation de l'étude.

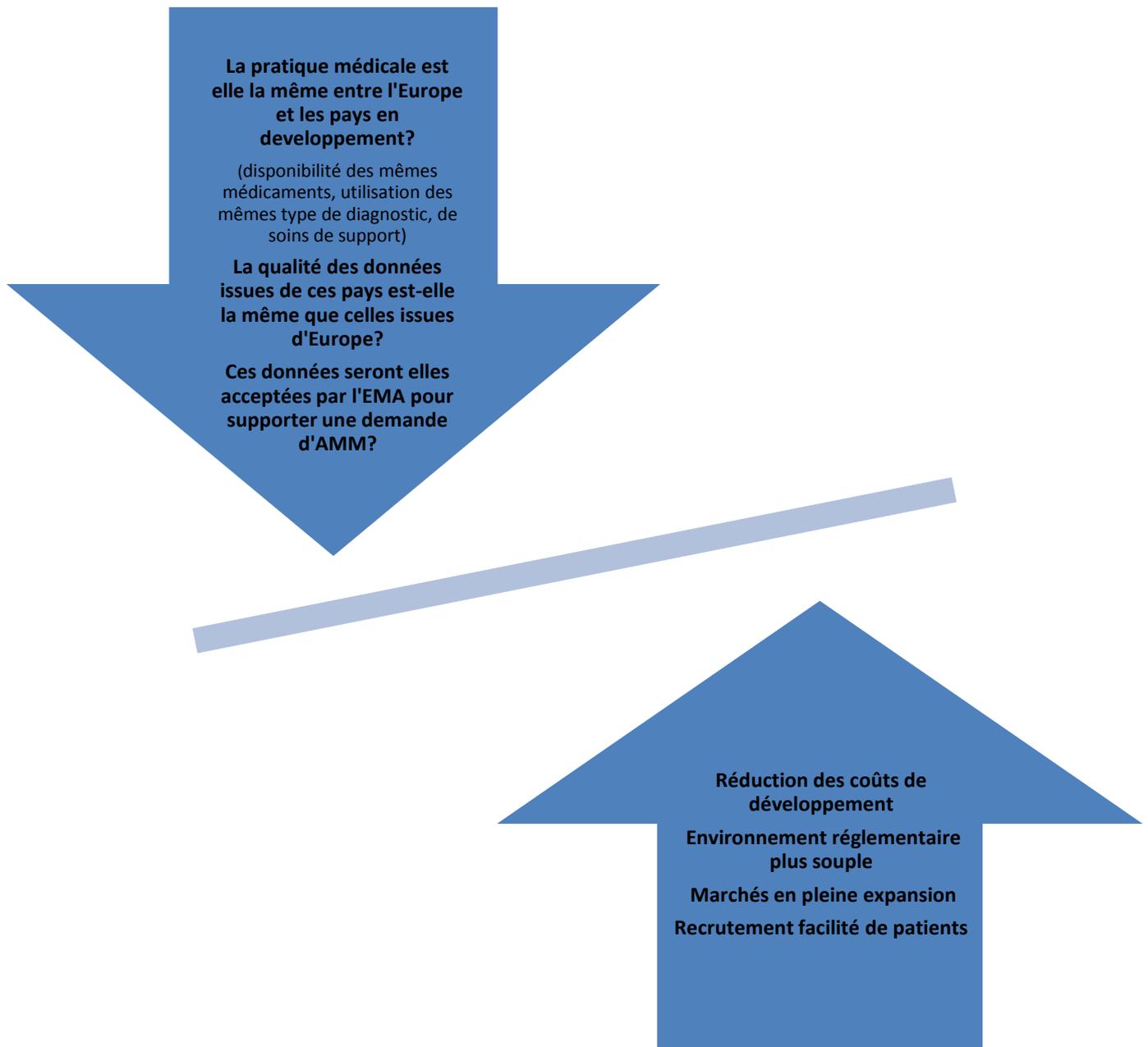


Figure 11 Balance des avantages et des questions à prendre en compte avant de mener un essai cliniques dans les pays émergents

4 **Considérations à prendre en compte avant de décider de réaliser des études dans les pays émergents**

Le coût des études cliniques dans les pays émergents peut être semblable à celui des études menées dans les pays développés et la qualité des données qui en sont issues correspond le plus souvent aux normes occidentales. Pour autant, le réel avantage de ces essais cliniques est la vitesse de recrutement, raccourcissant ainsi la durée de la phase clinique et donc l'attente pour commercialiser le produit²³.

Cependant, mener des essais cliniques dans ces pays implique un changement significatif pour les compagnies pharmaceutiques dans leurs manières de réaliser cette recherche notamment au niveau des points détaillés ci dessous¹. Ces points peuvent se révéler limitant ; il est donc très important d'en avoir conscience et de les évaluer correctement.

- Barrière du langage : les patients mais aussi les coordinateurs de l'étude et les investigateurs secondaires ne parlent et ne comprennent pas forcément facilement l'anglais.
- Traduction : il est important de définir quel document peut être écrit et distribué en langue anglaise et quel document dont la bonne compréhension est primordiale pour le déroulement de l'essai doit être traduit dans la langue maternelle du patient.
- Différence culturelle : la communication avec les investigateurs, la relation entre patient et professionnel de santé et la stratégie de recrutement des patients doivent être menées en prenant en compte les différences culturelles propres à chaque pays.
- Logistique : il faudra prendre en compte les requis et réglementations concernant l'importation des produits (expérimentaux ou annexes), mais aussi établir un plan d'action détaillé (approvisionnement, stockage, distribution concernant le recueil et la prise en charge des échantillons notamment biologiques).
- Considération technologiques : l'utilisation des nouvelles technologies varie d'un pays à l'autre ; l'utilisation d'un carnet de bord électronique pour le patient ne sera donc pas forcément adapté dans certain pays.
- Protocole : le protocole doit prendre en compte les traitements standards dans chaque pays et le remboursement des médicaments. Si un critère d'inclusion est la faillite d'un traitement donné et que ce dit traitement ne fait pas partie des standards de traitement dans le pays donné, le recrutement de patients sera alors plus compliqué.
- Autorités Réglementaires : chaque pays a sa propre législation et ses particularités concernant les essais cliniques.
- Aspect légaux : les réglementations et pratiques locales, notamment dans le cadre des contrats signés avec les sites investigateurs, doivent être prises en compte pour éviter des délais supplémentaires dans le processus de démarrage de l'étude.
- Site investigateur : l'identification de sites investigateurs compétents pour le type d'étude menée est critique.

Les requis réglementaires et les différences culturelles et linguistiques ainsi que la logistique sont les principaux défis auxquels doit faire face le promoteur. Nous allons désormais nous attarder sur ces problématiques pour les détailler et expliquer pourquoi il est important de bien les prendre en compte.

4.1 Problèmes dus à la langue

Dans les pays émergents, la plupart des sites investigateurs sont situés dans les grandes villes où, suite à une urbanisation massive, de multiples populations représentatives de minorités ethniques se côtoient. Chacun y parle sa langue, qui peut différer de la langue officielle, et possède sa propre culture. Ces notions de langue et de culture sont très importantes car il peut être demandé de traduire des documents destinés aux Autorités ou aux patients dans une autre langue que l'anglais. En effet, dans certains pays une partie ou la majorité de ces documents doit être traduite dans la langue officielle. Ces traductions ne peuvent être faites et relues que par des personnes dont la langue du pays est la langue maternelle, familières avec la culture du pays et les recherches cliniques afin d'éviter toute mauvaise traduction qui pourrait créer des problèmes menant à un retard dans l'approbation ou l'émission des documents. De plus, tous les documents destinés au patient (dont le consentement éclairé) doivent être traduits dans sa langue maternelle et le texte doit être adapté à sa culture.²⁷ Il peut arriver lors de la traduction que certains mots ne trouvent pas leur équivalent dans la deuxième langue. Une étude menée en Afrique du Sud a montré que la traduction d'un consentement éclairé d'une langue à une autre pouvait créer des zones d'ombre car il n'existait pas de traduction pour les mots *randomisation* et *placebo* dans la deuxième langue.²⁸

De même, pour les différents questionnaires d'évaluation soumis aux patients pendant l'étude (tels les questionnaires sur la qualité de vie), il est important que ces derniers aient été validés d'un point de vue linguistique et culturel pour être sûr qu'il n'y ait pas de différence entre le sens voulu et le sens perçu. Lors d'une étude menée à l'Université d'Ankara sur des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, des changements ont dû être apportés au questionnaire. En effet, il était écrit dans la première version anglaise « *shampoo your hair* » qui signifie lavez vos cheveux en utilisant du shampoing. Cette phrase a dû être modifiée par « *wash your hair* » car le shampoing (« *shampoo* ») et le savon (« *soap* ») peuvent être utilisés pour se laver les cheveux. Ainsi dans la première version, il était compris que pour se laver les cheveux il fallait utiliser du shampoing, alors que cette notion obligatoire de shampoing n'était pas voulue. La seconde traduction a donc permis de redonner un caractère général à l'action de « *lavez vos cheveux* », autorisant ainsi le savon et le shampoing.²⁹

De plus, il ne faut pas oublier que certains pays demandent des traductions en plusieurs langues. Prenons par exemple l'Inde qui a plus de douze langues officielles. Ajoutons à ces langues, les multiples dialectes régionaux qui sont reconnus par l'Etat. En Inde le consentement éclairé et les autres documents cliniques destinés aux patients devront donc être traduits (et la traduction validée) en 8 à 10 langues.

En Russie, le russe est la langue officielle, mais il existe dans le pays plus de 100 minorités ayant chacune leur dialecte et leur culture. Dans les pays d'Amérique Latine, bien que la langue officielle soit l'espagnol, il y a de nombreuses différences entre les pays. En effet, l'espagnol parlé au Mexique diffère significativement de celui qui est parlé en Argentine et les deux diffèrent de celui qui est parlé en Espagne. De plus, il peut y avoir des variations dans la langue au sein d'un même pays : au Mexique, plus de 50 langues sont considérées comme dialecte espagnol²⁷.

Le problème lié à la langue dans les pays émergents est réel et s'étend même jusqu'à la calligraphie. En Chine, le mandarin est la seule langue officielle (bien qu'il existe d'autres langues dominantes comme le Cantonais ou le Min) et il en existe deux différents types de calligraphie : les caractères traditionnels et les caractères simplifiés qui ont remplacé ces

derniers en Chine. Pourtant, à Taiwan et à Hong Kong, les personnes parlant le mandarin continuent toujours à utiliser les caractères traditionnels pour l'écrire ²⁷.

Identifier la population cible et les requis pour la traduction ne servent à rien si la qualité et la précision de la traduction ne sont pas prises en compte. Une traduction imprécise peut mener à de nombreux problèmes auprès des Autorités de Santé locales avec du retard dans l'approbation mais aussi auprès des patients en recueillant des données fausses.

Il est donc très important de prendre en compte les différentes langues de chaque pays afin que cela ne devienne pas une barrière à la recherche.

4.2 Différences culturelles

De même, les différences culturelles sont à prendre en compte puisque les valeurs diffèrent d'une culture à l'autre et auront un impact, entre autres, sur le protocole, les données recueillies et au niveau du patient (consentement, recrutement).

La manière de fournir aux patients les renseignements nécessaires et d'obtenir leur consentement devra suivre une procédure adaptée à la situation concrète du pays où est menée la recherche et qui prend en compte notamment le « *taux d'alphabétisation, le niveau de compréhension et l'organisation de la communauté* »⁶ (tableau 6).

Tableau 6 Comparaison du taux d'alphabétisation dans les marchés émergents et les marchés établis ³⁰

| Marché émergent | Taux d'alphabétisation | Marché établi | Taux d'alphabétisation |
|-------------------------------|------------------------|----------------|------------------------|
| Argentine | 97,2% | Australie | 99,0% |
| Brésil | 88,6% | Canada | 99,0% |
| Chine | 90,9% | Danemark | 99,0% |
| République Tchèque | 99,0% | France | 99,0% |
| Hongrie | 99,5% | Allemagne | 99,0% |
| Inde | 61,0% | Italie | 98,8% |
| Mexique | 91,0% | Japon | 99,0% |
| Pologne | 99,8% | Pays-Bas | 99,0% |
| Roumanie | 97,3% | Norvège | 100,0% |
| Russie | 99,4% | Espagne | 97,9% |
| Slovaquie | 99,6% | Suède | 99,0% |
| Singapour | 92,5% | Suisse | 99,0% |
| Afrique du Sud | 86,4% | Royaume-Uni | 99,0% |
| Corée du Sud | 97,9% | Etats-Unis | 99,0% |
| Taiwan | 96,1% | | |
| Thaïlande | 92,6% | | |
| Ukraine | 99,4% | | |
| Moyenne | 93,4% | Moyenne | 99,0% |
| Moyenne Mondiale 82,0% | | | |

La diversité culturelle repose dans un premier temps sur l'organisation de la société, différente selon les différentes régions du globe. Ainsi, en Europe, bien qu'il existe une solidarité collective au niveau national pour l'accès aux soins, l'individualisme devient de plus en plus présent. Au contraire, d'autres sociétés attacheront plus d'importance à la communauté locale ou familiale, ce qui découle d'une « *faible contribution de la solidarité nationale à l'accès de tous aux soins de santé et à leurs coûts* »⁶. Il est cité dans un avis émis par le groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission Européenne que : « *dans le cadre d'une conception paternaliste ou impérialiste, le promoteur de la recherche a tendance à imposer ses propres valeurs au pays hôtes. A l'inverse, lorsque le respect des traditions locales est fondé sur le relativisme et implique le non respect de valeurs considérés comme fondamentale en Europe, on s'expose au risque des doubles normes* »⁶.

Au Brésil, la décision de participer à un essai clinique pour une femme sera prise par un homme de sa famille comme un mari ou un frère et non par elle-même²⁷. De même, dans les sociétés islamiques où l'homosexualité est tabou comme au Sénégal, il sera très difficile pour les hommes homosexuels souffrant du VIH ou de la tuberculose d'obtenir des soins médicaux sans subir de discrimination²⁷.

Une étude menée en Malaisie sur le diagnostic de la dépression des sujets âgés a aussi démontré l'importance de la prise en compte de la culture du pays. Dans le questionnaire de l'étude soumis aux patients, une des questions était la suivante : « *Préférez-vous rester à la maison plutôt que de sortir pour faire/découvrir de nouvelles choses ?* ». Cette question qui se veut discriminatoire ne l'était pas pour ces patients puisqu'en Malaisie la vie familiale prend le pas sur l'individu. Les patients avaient donc une forte tendance à donner une réponse positive à cette question en dépit de leur dépression²⁷.

La conception de vie privée et de données personnelles varie aussi d'un pays à l'autre. Ainsi, certains aspects du protocole relatif notamment au recueil de données ou au droit d'accès aux données et aux résultats de l'étude peuvent poser des problèmes lors de l'adhésion au protocole⁶.

La valeur des données recueillies peut, elle aussi, être impactée par le facteur culturel. En effet, ce dernier peut avoir un impact sur la perception et le rapport de symptômes ou d'effets indésirables. Des études ont démontré des différences significatives de la perception de la douleur en fonction de la culture. Des études sur le cancer réalisées chez des patients américains d'origine asiatique ont montré que les patients asiatiques avaient tendance à sous-estimer la douleur car ils l'acceptaient comme faisant partie de leur maladie.³¹ Des études similaires ont montré que les patients russes avaient tendance à sous-estimer leur douleur qu'ils voyaient quand à eux, comme une preuve de force²⁷.

Une bonne compréhension des facteurs culturels et de la vie locale peut permettre aux investisseurs d'éviter aussi des désagréments ayant des impacts sur le recrutement des patients. Par exemple en Inde, les travailleurs agricoles représentent une large partie de la société. Officiellement, on estime que 70 millions de personnes sont des travailleurs agricoles majoritairement dans les petites villes et les villages³². Pour eux, la saison des récoltes est une période importante qui leur permettra de gagner l'argent qui fera vivre leur famille tout le reste de l'année. A cette période, le flux de personnes venant à l'hôpital va donc diminuer, ce qui impliquera une diminution du nombre de patients inclus et une perturbation dans les visites de suivi d'étude. Il est donc nécessaire de connaître ces différences culturelles

impliquant des périodes creuses dans le recrutement et le suivi afin de mettre en place d'autres options.

4.3 Logistique

L'évaluation de la faisabilité du protocole avant sa mise en place est un processus crucial qui vise à déterminer la possibilité d'effectuer une étude clinique avec un protocole défini dans une région géographique donnée. L'objectif de cette évaluation est de s'assurer que le projet pourra être mené à bien en termes de coût, de temps et de cible³³. En effet, le nombre de patients que chaque site va inclure par mois pour une période donnée sera déterminé et, en se basant sur ce taux de recrutement moyen, on pourra définir si le temps prévu et le nombre de sites planifiés pour l'étude sont faisables et suffisants³⁴. Lors de la planification d'un essai clinique dans un ou plusieurs pays émergents, il est nécessaire de bien prendre en considération en amont les points qui peuvent se révéler limitant (figure 12). Cette évaluation est cruciale pour mener une étude à son succès. En effet, les compagnies pharmaceutiques ont de plus en plus tendance à mener des essais cliniques dans des pays émergents ce qui leur permet de réduire leurs coûts et d'avoir un potentiel de recrutement supérieur. Il ne faut pourtant pas oublier les difficultés qui peuvent différer d'un pays à l'autre et poser des problèmes si elles n'ont été suffisamment prises en considération lors du développement du plan de l'étude clinique :

- Domaine médical: les pratiques médicales peuvent être spécifiques des pays, et notamment les standards médicaux peuvent être différents de ceux des pays développés.
- Logistique opérationnelle.
- Aspects réglementaires : l'éthique et la réglementation associée aux études cliniques étant spécifiques des pays.

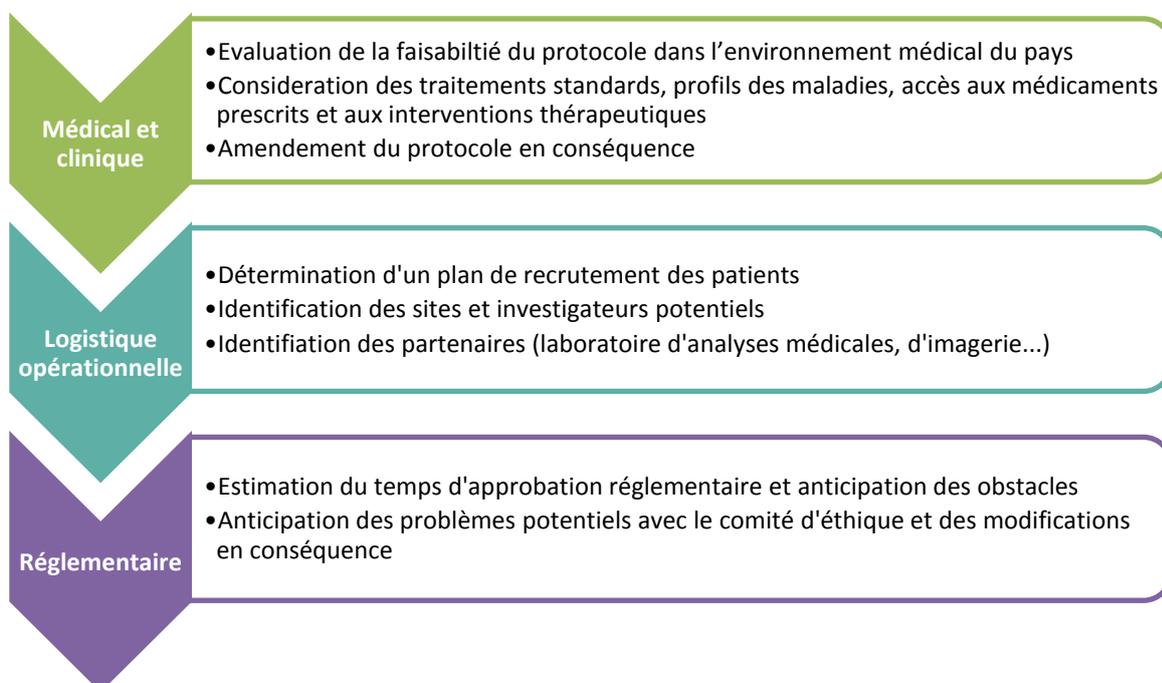


Figure 12 Domaines à prendre en considération lors de l'élaboration du plan d'une étude clinique³⁵

4.3.1 Logistique médicale

L'organisation et la structure des systèmes de santé varient énormément entre les pays. Pour autant, il y a une uniformité des standards de soins ²³ (même s'il peut exister des différences dans les traitements menés dans les pays émergents qu'il faut prendre en considération). De plus, l'impact de certains facteurs doit être pris en compte. La prise d'alcool, l'alimentation, les maladies concomitantes, l'utilisation de médicaments non allopathiques par les patients pendant leur traitement et l'échelle de la douleur peuvent perturber l'évaluation de la maladie et sa réponse au traitement. Il sera donc crucial de modifier le protocole pour compenser les effets de ces différents facteurs. De plus, si les patients n'ont pas accès aux médicaments et aux interventions thérapeutiques, il sera nécessaire d'importer les médicaments utilisés comme comparateurs pendant l'étude ainsi que les coffrets de diagnostic si besoin ³⁵.

L'une des problématiques communes aux pays émergents est le manque fréquent dans les sites cliniques d'équipement médical considéré comme appartenant à l'état de l'art médical dans les pays développés. Par exemple, l'équipement standard pour mesurer la pression intraoculaire, le tonomètre de Goldmann, ne sera pas trouvé en Russie dans les cliniques d'ophtalmologie ²³.

Le point positif sera que contrairement à leurs pairs des pays développés, les médecins des pays émergents seront plus désireux de participer aux études cliniques qui leur permettent de travailler avec des technologies plus récentes ²³.

Il est donc très important de prendre en compte les problématiques cliniques et médicales et pas seulement de penser au taux de recrutement des patients lors de l'évaluation de la faisabilité du protocole ³⁵ (tableau 7).

Tableau 7 Comparaison des systèmes de santé dans les pays émergents et développés ²³

| | Pays émergents | Pays développés |
|---|----------------|-----------------|
| Pratique médicale standard | +++ | +++ |
| Accès aux nouveaux médicaments | + | +++ |
| Accès aux nouvelles technologies | + | +++ |
| Accès à l'équipement utilisé dans l'état de l'art | + | +++ |

+++ très important ++ moyennement important + peu important +/- très peu important

4.3.2 Logistique opérationnelle

Sélection des sites investigateurs et qualification :

Lors de la sélection des sites où sera menée l'étude, il est important de ne pas seulement prendre en compte son taux d'inclusion des patients, mais aussi les autres aspects qui peuvent se révéler chronophages et coûteux (telles les capacités administratives, la motivation de l'équipe et de l'investigateur principal à mener cette étude, la capacité du site, la disponibilité du coordinateur de l'étude, les procédures réglementaires, les études déjà réalisées qui pourraient se trouver en compétition avec l'étude planifiée)³⁴. De plus, on notera que dans les pays en développement comparés à leurs homologues des pays développés, les investigateurs ont une faible expérience dans les études cliniques et les Bonnes Pratiques Cliniques. Il en est de même avec les organisations de service sous contrat (CSO) qui ont une expérience limitée dans le travail en accord avec les normes de qualité occidentales²³.

Le processus de mise en place d'un site, schématisé dans la figure 13, est un processus complexe impliquant de nombreux acteurs et se constituant de nombreuses étapes concomitantes. C'est pourquoi, bien préparer la logistique de l'étude en amont est un point clé.

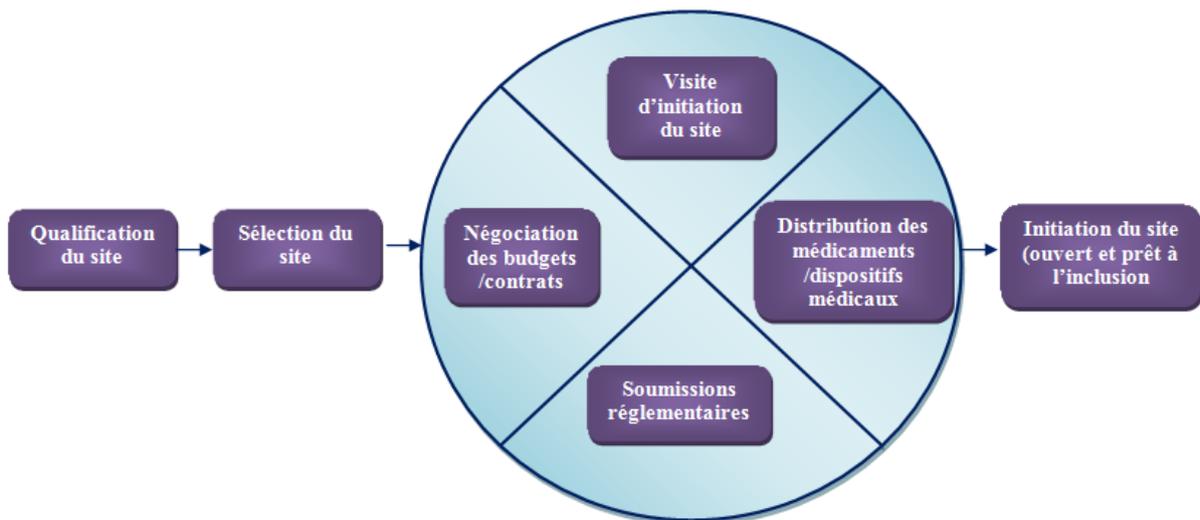


Figure 13 Processus d'initiation d'un site investigateur³⁴

Il est très important lors de la planification de l'étude de choisir les partenaires appropriés ayant une forte présence locale telles les organisations de recherche sous contrat (CRO). Ces derniers pourront fournir aux compagnies pharmaceutiques une assistance basée sur leurs expériences du point de vue réglementaire et logistique. Il est aussi important d'identifier les aspects qui peuvent se révéler limitant pour le bon déroulement de l'étude. Par exemple, une formation inadéquate de l'équipe sur le site investigateur concernant les procédures de réception de médicaments et d'envoi d'échantillons peut poser des problèmes dans la chaîne d'approvisionnement ou d'expédition, notamment en ce qui concerne la chaîne du froid. De même, dans les organisations de recherche ou de service sous contrat, il ne sera pas rare de rencontrer des médecins travaillant à mi-temps pour compléter leur salaire officiel. Ces partenaires seront souvent écrasés par leur double charge de travail et les différentes demandes de la part du promoteur de l'étude²³.

4.4 Réglementaire

La bonne connaissance du contexte réglementaire du pays où est planifiée l'étude clinique est essentielle. En effet, certains pays auront une législation adéquate alors que d'autres en auront une obsolète ou même aucune. Ces difficultés rencontrées dans la réglementation des médicaments et des essais cliniques sont, entre autres, dues aux priorités de santé publique contradictoires, aux budgets très limités et aux systèmes de santé surchargés des pays.³⁶ De plus, ce contexte réglementaire peut varier rapidement, comme pour la Pologne, pays appartenant à l'Union Européenne et donc soumis à ses directives et règlements concernant les essais cliniques. Pourtant d'après Georg Mathis ce pays a, à de plusieurs reprises, modifié le processus d'obtention des autorisations pour les études cliniques, ce qui entraîne de l'incertitude et des délais supplémentaires. En conséquence de cette incertitude dans le processus, le temps de démarrage des études cliniques dans les pays émergents peut être plus long comparé à celui des pays développés²³.

Il est important de souligner qu'au temps nécessaire pour l'obtention de l'approbation éthique et de l'autorisation pour mener l'essai clinique pourra s'ajouter d'autres délais réglementaires comme le temps nécessaire à l'obtention des autorisations d'importation. En effet, ces licences peuvent être longues à obtenir et elles sont requises dans beaucoup de pays émergents pour chaque importation de médicaments. De plus, des qualifications précises peuvent être demandées à la personne qui en est responsable ou à l'entreprise (CRO, promoteur...).

4.4.1 Approbation réglementaire et éthique des essais cliniques

D'un point de vue réglementaire et éthique, le délai d'approbation varie fortement d'un pays à l'autre comme le montre la figure 14 et devra être pris en compte dans la logistique.

Le temps nécessaire pour l'approbation réglementaire et éthique d'un essai clinique peut aller de 30 à 210 jours en fonction des pays, c'est pourquoi il est important de bien prévoir ces délais lors de la mise en place de l'étude. De plus, il faudra prendre en considération que ces demandes d'approbation peuvent être faites en parallèle (ce qui permet de gagner du temps) ou en continu en fonction des pays. Le temps moyen pour la relecture et l'approbation par le comité d'éthique et par l'Autorité de santé pour les pays présentés dans le diagramme de la figure 14 est de 95 jours. On pourra noter que la rapidité des pays à fournir ces autorisations est indépendante de leur statut de pays développé, en développement ou émergent.

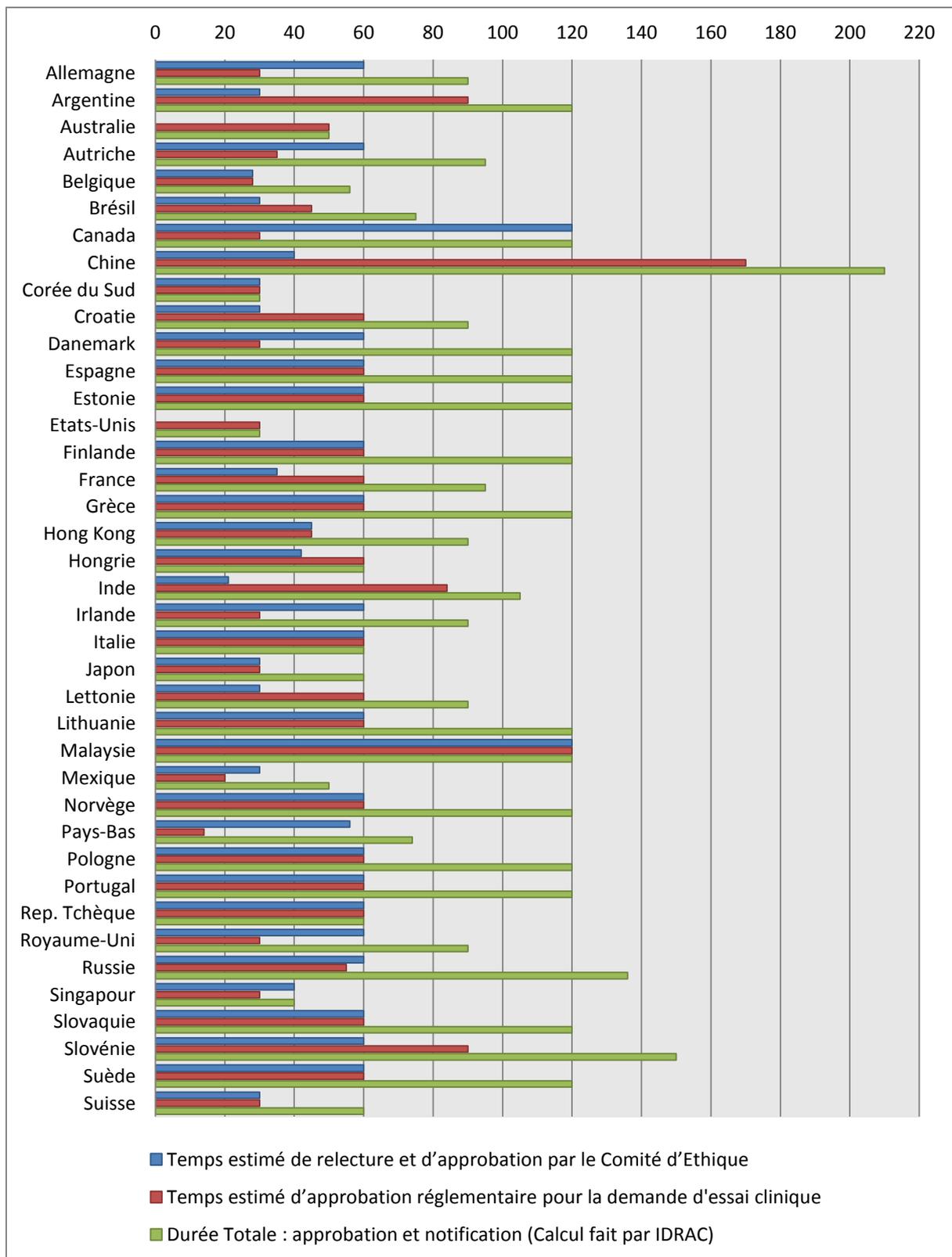


Figure 14 Temps estimé d'approbation des essais cliniques d'un point de vue éthique et réglementaire par pays (en jours) ³⁷

PARTIE II :
CONTEXTE ETHIQUE ⁶

1 Introduction

Les essais cliniques réalisés dans des pays autres que ceux auxquels le médicament est destiné apportent des bénéfices mais soulèvent aussi des questions notamment sur leurs aspects éthiques et scientifiques¹⁹. Les instances réglementaires des pays développés telles la Food and Drug Administration (FDA) ou l'EMA peuvent s'assurer, notamment lors d'inspections, de la qualité des données cliniques et de la sécurité des médicaments concernant des essais cliniques menés sur leur territoire de juridiction. Or, pour les essais cliniques menés dans les pays en développement, ces mêmes instances ont des données très limitées sur le nombre de sites, d'investigateurs, de patients et la qualité des données récoltées puisque ces recherches cliniques sont réalisées en dehors de leur juridiction¹⁹.

De plus, il faut noter que ces pays ont une expérience assez récente dans la recherche clinique¹⁹. Il est donc essentiel d'avoir une vision objective de l'éthique existante dans les études menées sur des êtres humains dans les pays en développement afin que les diversités y existant dans l'éducation, le système de santé ou l'économie ne mettent pas en danger les droits des sujets¹⁹. Cette notion d'éthique est très importante et encore assez peu prise en compte comme le montrent les deux exemples suivants.

Dans une étude réalisée dans des pays en développement, seuls 56 % de 670 chercheurs ont rapporté que leurs travaux avaient été revus par le Ministère de la Santé ou par un comité institutionnel local de relecture³⁸. Dans une autre étude, pour 90% des études cliniques publiées et réalisées en Chine en 2004 le protocole n'avait pas été relu d'un point de vue éthique³⁹.

Avoir une structure éthique pour les essais cliniques multinationaux est très importante et permet de minimiser les risques d'exploitation des participants aux études⁴⁰. L'exploitation se définit comme : « *A exploite B si B reçoit un niveau injuste/déloyal de bénéfices ou de risques en contrepartie de son lien/interaction avec A* »⁴¹. Afin d'éviter cette exploitation, des lignes de conduites ont été émises à différents niveaux du national à l'international, documents que nous allons développer ci-dessous et dont la chronologie est représentée dans la figure 15.

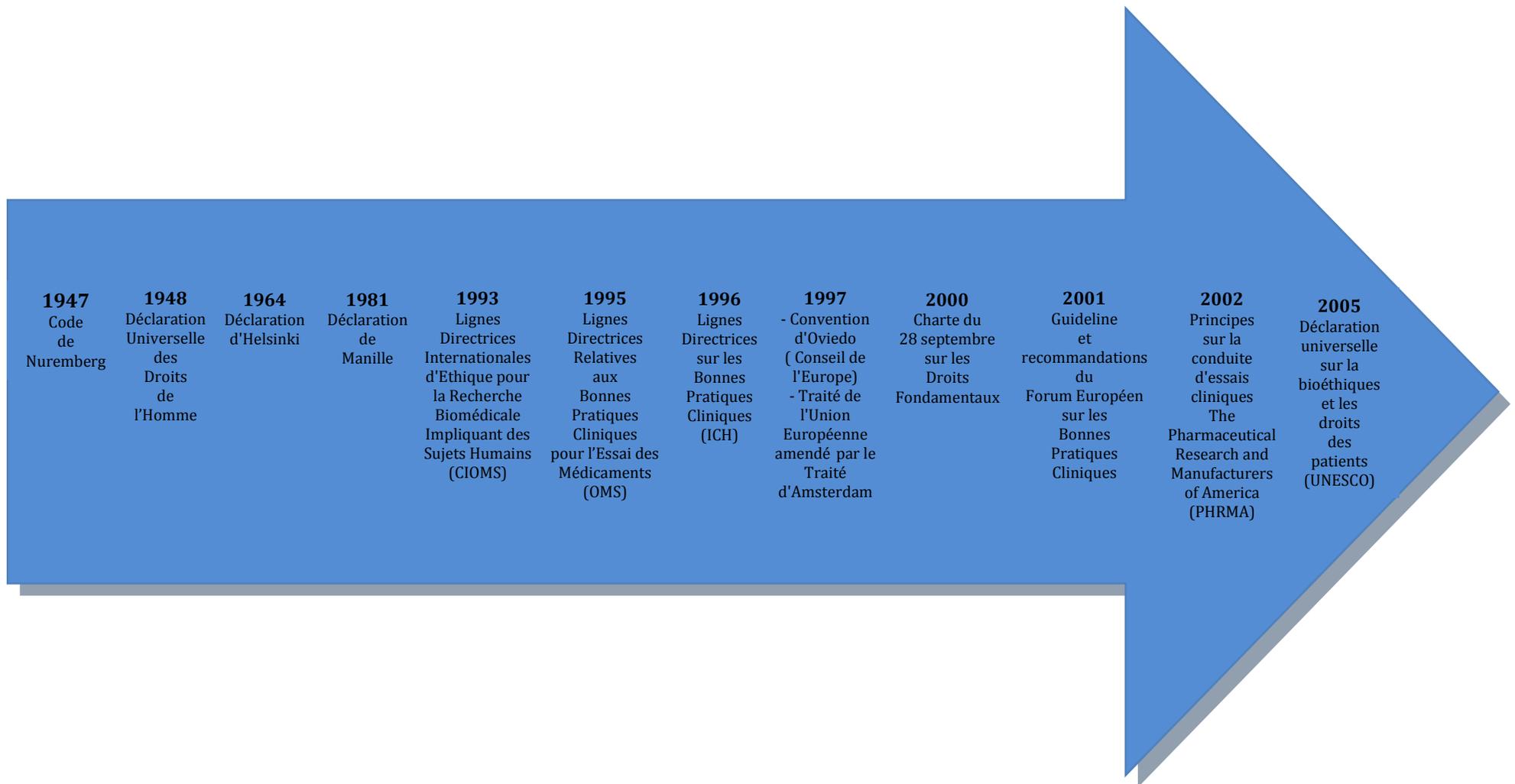


Figure 15 Chronologie des différents documents relatifs à l'éthique depuis le Code de Nuremberg en 1947⁴²

2

Contexte éthique au niveau international

2.1 Code de Nuremberg⁴³

La notion de protection des personnes participant à un essai clinique est apparue dans les années 1930 pendant la République de Weimar en Allemagne⁴³. Cette notion va apparaître primordiale quelques années plus tard, avec la découverte des actes de barbaries menés par des médecins nazis lors de la Seconde Guerre Mondiale. Le Tribunal International de Nuremberg établit alors en 1947 le Code de Nuremberg, code de dix articles qui définit notamment le consentement éclairé comme un « *préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains* »⁴⁴.

Code de Nuremberg :⁴⁵

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.

5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.

8. *Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.*

9. *Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.*

10. *Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.*

Le Code de Nuremberg fut le premier document relatif à l'éthique dans la recherche clinique ayant un poids international. Il sera suivi en 1948 par la Déclaration Universelle des Droits de l'Homme qui garantit la protection de la personne humaine et définit les principes de liberté, de sécurité, d'égalité et de dignité humaine⁴³.

On peut citer notamment l'article 25 de cette déclaration⁴⁶ : *«toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé, son bien-être et ceux de sa famille, notamment pour l'alimentation, l'habillement, le logement, les soins médicaux ainsi que pour les services sociaux nécessaires ; elle a droit à la sécurité en cas de chômage, de maladie, d'invalidité, de veuvage, de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté. ».*

En 1949 lors de la 3^{ème} Assemblée Générale de L'Association Médicale Mondiale à Londres, le Code International d'Ethique Médicale est rédigé. Cette association, créée en 1947, est une organisation internationale de médecins et d'associations professionnelles ayant pour vocation d'encourager l'éthique lors de la recherche biomédicale en fournissant aux médecins ses prises de positions dans ce domaine⁶. Le Code International d'Ethique Médicale est un texte qui sera amendé en 1968 et en 1983 et qui définit les devoirs généraux du médecin, les devoirs du médecin envers ses patients et les devoirs du médecin envers ses collègues.

2.2 Déclaration d'Helsinki

La déclaration d'Helsinki nommée «Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains » dite « Helsinki 1 » a été adoptée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale, déjà auteur du Code International d'Éthique Médicale.

Dans l'introduction de cette déclaration, il est dit que «*L'Association Médicale Mondiale a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables* »⁴⁷. Bien que ce document n'ait pas de valeur juridique, sa valeur morale est reconnue et acceptée au niveau international.

Le Code de Nuremberg et la déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont ensuite été remplacés par « Helsinki II » lors de la vingt-neuvième Assemblée de l'Association Médicale Mondiale tenue en 1975⁴⁸.

Depuis sa version initiale, la déclaration a été amendée à huit reprises, la dernière fois en 2008, pour lui permettre à travers ses 35 articles, d'être en accord avec les pratiques cliniques actuelles.

On peut ainsi retenir que la version révisée en 1996 a précisé que l'utilisation de placebo était possible dans certaines études. L'usage de placebo fut aussi l'objet de débats assez vifs après les modifications apportées à la Déclaration d'Helsinki lors de la conférence d'Edimbourg en octobre 2000. Il faudra deux assemblées, en 2002 et 2004, pour émettre des « notes de clarification » qui s'ajouteront à la version principale pour en permettre une meilleure compréhension. Ces multiples révisions ont permis d'apporter des précisions à ce document qui veut être un guide pour les médecins participant à la recherche biomédicale⁴³.

En définissant dès les années 1960 les grands principes éthiques de la recherche biomédicale, la déclaration d'Helsinki a fortement influencé le développement et le contenu de documents réglementaires nationaux ou internationaux relatifs à l'éthique. Cette déclaration, qui s'adresse à la conscience de chaque médecin, est adaptée aux essais cliniques dans les pays développés, en développement et émergents.

On peut s'attarder sur l'article 26 de cette déclaration : « *Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne pour sa participation à une recherche, le médecin devrait être particulièrement attentif lorsque cette dernière est dans une relation de dépendance avec lui ou pourrait donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, le consentement éclairé devrait être sollicité par une personne qualifiée en la matière et complètement indépendante de cette relation* ». En effet il ne faudra pas oublier que la relation médecin /patient est plus forte dans les pays en développement et émergents que dans les pays développés.

2.3 Déclaration de Manille

La déclaration de Manille est un projet commun entre l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (COISM) mené en 1981. Bien que la déclaration d'Helsinki prenne en compte les populations vulnérables, « *population considérée comme physiquement ou mentalement incapables* » dans ses articles 27, 28 et 29, la déclaration de Manille quant à elle émet des articles spécifiques à chaque type de population vulnérable :

- Enfants
- Femmes enceintes ou mères allaitantes
- Malades mentaux et déficients mentaux
- Autres groupes sociaux vulnérables.

Ses articles 14 et 15 s'appliquent aux sujets dans les communautés en développement. On retiendra notamment l'article 15 «*Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs, il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est, à tout moment, libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation*»⁴⁸.

2.4 Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains

En partenariat avec l'OMS, le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) a élaboré ses Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, document prenant en compte la recherche dans les pays en développements en réponse notamment à l'augmentation du nombre d'essais menés dans ces pays sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).⁴⁹ La première version de ce travail a été publiée en 1993 et comprenait 15 lignes directrices avec leurs commentaires ; la deuxième version de 2002 en comptait 21⁴⁹ et a pour but d'identifier les standards considérés comme les plus appropriés pour la recherche clinique menée dans les pays en développement⁴².

2.5 Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques pour l'essai des médicaments⁵⁰

Ces lignes directrices ont été développées par l'OMS en 1995 et se veulent applicables dans les Etats Membre de l'OMS de part le monde pour tous les stades de développement du médicament (pré et post-autorisation) et pour la recherche biomédicale d'un point de vue général. Ces lignes directrices doivent être utilisées comme un outil administratif complémentaire de la réglementation locale, mais elles peuvent aussi être adoptées dans les pays n'ayant pas de réglementation applicable aux essais cliniques ou ce de manière incomplète. Comme il est défini dans l'introduction de ce document : *« ces lignes directrices s'adressent non seulement aux investigateurs, mais aussi aux comités d'éthique, aux fabricants de médicaments et autres promoteurs de projets de recherche, ainsi qu'aux organismes de réglementation pharmaceutique. Elles constituent un document de base pour assurer à la fois l'intégrité scientifique et éthique des recherches portant sur les sujets humains, la collecte d'informations valides et l'établissement de la documentation connexe; à ce titre, elles ne servent pas seulement les intérêts des parties directement intéressées au processus de recherche, mais elles protègent aussi les droits et la sécurité des sujets, y compris les patients, et garantissent que ces recherches visent à promouvoir des objectifs de santé publique ».*

2.6 Ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques⁵¹

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme ou ICH a été créée en 1990 sous l'impulsion des compagnies pharmaceutiques et des autorités de santé des Etats-Unis, du Japon et de l'Union Européenne. L'ICH compte aujourd'hui 17 pays membres ainsi que l'OMS, l'association de libre échange (AELE) et le Ministère canadien de la Santé en tant qu'observateurs.

La ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), *«E6 (R1) Guideline For Good Clinical Practice »* éditée en 1996 par ICH, a été adoptée par les agences réglementaires en Europe, aux Etats-Unis et au Japon et tous les essais menés dans ces pays doivent s'y plier. Ce texte a pour but l'harmonisation des normes permettant l'acceptation mutuelle des données cliniques entre ces trois entités géopolitiques lors du processus d'homologation des médicaments.

Ce texte peut se définir, selon son introduction, comme *« une norme de qualité éthique et scientifique internationale s'appliquant à la conception et à la réalisation d'essais auxquels participent des sujets humains ainsi qu'à l'enregistrement et à la présentation des données relatives à ces essais. Le respect d'une telle norme garantit au public que les droits, la sécurité, et le bien être des sujets participant à l'essai sont protégés, conformément aux principes découlant de la déclaration d'Helsinki, et que les données sur les essais cliniques sont fiables. »*⁵²

On notera tout de même que les essais cliniques comme il l'est dit dans l'article 2 *« devront être conduits conformément aux principes éthiques découlant de la Déclaration de Helsinki et en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et les requis réglementaires applicables »*⁵²

2.7 Conclusion

En conclusion de cette présentation des lignes directrices internationales concernant l'éthique, nous pouvons dire que celles qui fournissent les standards les plus adéquats pour la recherche clinique dans les pays en développement et les pays émergents sont :

- la déclaration d'Helsinki,
- la lignes directrices sur les Bonnes Pratiques Cliniques émises par l'OMS,
- la ligne de conduite d'éthique internationale concernant la recherche biomédicale menée sur des sujets humains⁴².

La ligne de conduite concernant les BPC émise par l'ICH est en pratique le document de base pour produire des données cliniques dans les pays développés, en développement ou émergents ayant pour finalité de servir de support lors d'une demande d'AMM auprès des Autorités de Santé.

3 Contexte éthique au niveau européen

3.1 La réglementation européenne

Indépendamment de leur localisation géographique, tous les essais cliniques inclus dans des demandes d'AMM en Europe selon une procédure centralisée ou décentralisée doivent suivre les textes suivants :⁴²

- La directive concernant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : **la Directive 2001/83/CE** du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 amendée par la directive 2003/63/CE. La directive 2001/83/CE établit un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁶ en se référant à la déclaration d'Helsinki et énonçant que « *tous les essais cliniques sont réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki* ».
- La **Directive 2001/20/CE** concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres, relatives à l'application des Bonnes Pratiques Cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain³.
*« La présente directive fixe des dispositions spécifiques concernant la conduite des essais cliniques, y compris des essais multicentriques, effectués sur des êtres humains et portant sur les médicaments définis à l'article 1er de la directive 65/65/CEE, en particulier en ce qui concerne l'application de Bonnes Pratiques Cliniques. La présente directive ne s'applique pas aux essais non interventionnels »*³. Cette directive s'applique à toutes les phases des essais cliniques (Phase I à IV, hors essais non invasifs), dans tous les pays (UE et hors UE) et pour toutes les populations de patients.
- La **Directive 2005/28/CE** de la Commission Européenne du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.⁵³

- Le **Volume 10 de l'Eudralex** dédié aux essais cliniques regroupant les différentes lignes de conduite notamment « Les règles gouvernant les produits médicaux dans l'Union Européenne ».
- Le **règlement (CE) No 726/2004** du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence Européenne des Médicaments (EMA).⁵⁴

3.2 L'Union Européenne (UE) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA)

La Commission Européenne octroie les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments sur la base de leur évaluation scientifique par l'Agence Européenne du Médicament. Cette agence a donc un rôle primordial dans l'évaluation des données relatives aux médicaments et notamment des données cliniques ; une AMM pourra être refusée en cas de non-respect des principes éthiques lors des essais cliniques. Il est important de comprendre que l'intervention de cette agence ne peut se faire qu'une fois l'essai clinique terminé et ses données publiées et non auparavant. Dans les dossiers de demande d'AMM déposés auprès de l'Agence Européenne du Médicament entre 2005 et 2009, seuls 38,8 % des sujets inclus dans des études cliniques pivots recevaient leur traitement dans des sites de recherche clinique situés en Europe (Union Européenne et Espace économique européen).

Bien que ces recherches aient été menées à l'étranger suivant une structure réglementaire et culturelle différente, c'est sur les données qui en sont issues que se baseront les autorités pour autoriser ou non la commercialisation du produit et que se baseront les patients et les professionnels de santé pour utiliser ce médicament⁵⁵. C'est pourquoi l'EMA travaille sur une stratégie d'acceptation des données issues de pays n'appartenant pas à l'Union Européenne et qu'elle nomme pays tiers.⁵⁶ Dans ce contexte, elle a déjà publié différents documents présentés ci-dessous.

3.2.1 "Strategy paper on acceptance of clinical trials conducted in third countries"⁵⁷

Ce document synthétique publié en décembre 2008 présente les actions mises en place dans le Programme de Travail de l'EMA pour 2008 et 2009 et les activités planifiées pour la période 2010-2012. Ces activités sont détaillées ci-dessous.

Programmes de travail pour 2008 et 2009 : les actions mises en place au moment de l'évaluation de la demande d'AMM sont la vérification que les recherches menées hors Union Européenne ont été conformes aux standards éthiques et aux Bonnes Pratiques Cliniques. L'EMA planifie aussi de mettre en place une plus grande transparence dans le processus d'évaluation par l'amélioration du contenu et de la cohérence des rapports d'évaluation scientifique qu'elle publie (European Public Assessment Report ou EPAR). Enfin le besoin d'augmenter le nombre d'inspections relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques notamment les inspections de routine est mis en lumière dans ce document afin d'avoir une meilleure vision des standards éthiques suivis pendant les essais cliniques menés hors de l'Espace Economique Européen (EEE)⁵⁷.

Activités planifiées pour la période 2010-2012

- Clarifier l'application pratique des standards éthiques pour les essais cliniques.
- Considérer les questions induites par le recrutement de sujets dans les pays hors EEE.
- Passer en revue les actions disponibles en réponse au non-respect des requis établis par l'EMA et établir une politique.

L'application pratique de ces activités se fait à différents niveaux réglementaires (soumission, validation, évaluation et/ou inspection) grâce à l'implication et à la prise de conscience de l'EMA et de ses experts mais aussi des détenteurs ou demandeurs d'AMM.

La contribution au développement du savoir-faire dans les pays en développement, en coopération avec les États membres et les initiatives de la Commission européenne, sont aussi des moyens de mettre en œuvre ces activités⁵⁷.

3.2.2 «Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials conducted in third countries and submitted in marketing authorisation applications to the EMA»⁵⁸

Ce document de stratégie, publié en 2010, définit les contours de quatre champs d'actions :⁵⁸

- *« Clarifier l'application en pratique des standards éthiques pour les essais cliniques dans le contexte des activités de l'EMA.*
- *Déterminer les étapes pratiques devant être entreprises pendant l'émission des conseils et avis pendant la phase de développement des médicaments.*
- *Déterminer les étapes pratiques devant être entreprises pendant l'évaluation du dossier pour l'obtention de l'AMM.*
- *Coopération internationale dans la réglementation des essais cliniques, leurs revues, les inspections ainsi que le développement de compétences dans ces zones géographiques ».*

Ce deuxième document de réflexion émis par l'EMA à l'état de brouillon prend ces quatre points comme plan et les détaille en y ajoutant les notions réglementaires auxquelles doivent se plier les commanditaires des essais cliniques.

Il met aussi en lumière l'importance d'une coopération entre les autorités réglementaires internationales et propose une série de mesures permettant de mettre en place un réseau robuste pour la surveillance et la conduite d'essais cliniques, peu importe la localisation du site investigateur et le lieu de recrutement des patients⁵⁸.

3.2.3 “Draft reflection paper on ethical and Good Clinical Practice aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorization applications to the European Medicines Agency”⁵⁵

En septembre 2010 s’est tenu à Londres un atelier de travail international dans la continuité du travail déjà mené par l’EMA sur le sujet. Cette réunion a permis aux participants d’échanger leurs points de vue et de compléter le processus de consultation publique mis en place de mai à septembre 2010 pour ce document. Ces deux journées de travail ont été suivies par près de 140 participants venus de 43 pays⁵⁵. Ils représentaient des organisations de patients et de professionnels de santé, des organisations intergouvernementales ou non gouvernementales spécialisées dans la santé, mais aussi l’industrie pharmaceutique, des promoteurs d’études cliniques, des comités d’éthiques ou des autorités réglementaires de différents pays⁵⁵.

En conclusion de leur travail, un rapport a été publié en mai 2011 qui vient compléter le texte précédent et ainsi lui permettre d’avancer dans le processus d’approbation. On peut citer ici la phrase de Thomas Lönngren, Directeur exécutif de l’EMA pour conclure cette réunion : « *L’EMA est engagée à développer et étendre ses relations avec les autorités de régulation dans toutes les régions du monde et avec les organisations internationales pour travailler sur des standards acceptés et reconnus par tous.* »⁵⁵

4 Comparaison des avis pris sur des points de controverse dans la déclaration d’Helsinki, la ligne de conduite ICH relative aux Bonnes Pratiques Cliniques, la directive 2001/20/CE et la directive 2005/28/CE

Un rapport remis au Parlement Européen en 2009 et concernant les études cliniques dans les pays en développement décrit 4 grands points de controverse qui tiennent une place importante dans ces essais cliniques⁴²:

- les études contrôlées contre placebo,
- le devenir du traitement pour les patients après l’essai,
- l’utilisation des populations dites vulnérables,
- l’enregistrement des essais cliniques.

Plusieurs rapports ont montré l’utilisation non éthique de placebo pendant des essais cliniques. Bon nombre de ces études ont été menées dans les pays en développement car les comités d’éthiques des pays développés, notamment en Europe Occidentale, n’approuvent plus ces protocoles considérés comme non éthiques. Pourtant, les compagnies pharmaceutiques se disent contraintes de mener ces études pour obtenir une AMM par les autorités européennes qui requièrent en principe des études contrôlées contre placebo pour prouver l’efficacité du médicament.⁵⁹

Une autre problématique est l’inclusion des sujets pauvres et vulnérables dans des essais cliniques menés sur des traitements auxquels ces patients n’auront jamais accès une fois l’essai clinique terminé puisque ce produit ne sera jamais commercialisé dans leurs pays ou le sera à des prix inabordables. Dans les pays en développement et les pays émergents, la fin d’un essai clinique signifie donc la fin de l’accès au traitement pour ses sujets.

La comparaison des positions prises sur ces quatre points par la déclaration d’Helsinki, les lignes de conduite ICH relative E6(R1) et E10, les directives 2001/20/CE, 2005/28/CE et 2003/63/CE sont présentées ci-après. On retiendra que c’est la déclaration d’Helsinki qui offre la meilleure protection aux patients peu importe leur localisation géographique. C’est pourquoi son implémentation dans la recherche clinique internationale est primordiale.

4.1

Essais contrôlés contre placebo

| | |
|---|--|
| <p>Déclaration d’Helsinki</p> | <p>Article 32 : « Les bénéfiques, les risques, les inconvénients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux de la meilleure intervention courante avérée, sauf dans les circonstances suivantes :</p> <p><i>L'utilisation de placebo, ou le fait de ne pas administrer de traitement, est acceptable lorsqu'il n'existe pas d'intervention courante avérée; ou</i></p> <p><i>l'utilisation d'un placebo afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention est nécessaire pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées, et les patients recevant le placebo ou aucun traitement ne courent aucun risque de préjudices graves ou irréversibles. Le plus grand soin doit être apporté afin d'éviter tout abus de cette option. »</i></p> |
| <p>Ligne de conduite ICH E10 “Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials”</p> | <p>« Quand un traitement est testé et à condition qu’il ne soit connu aucun traitement effectif, il n’y a pas habituellement de problèmes éthiques avec une étude comparant le nouveau traitement à un placebo. L’utilisation de placebo peut entraîner des problèmes d’éthique, d’acceptabilité et de faisabilité quand un traitement effectif est disponible dans le cas où ce traitement est connu pour prévenir d’un mal sévère tel la mort ou une morbidité irréversible, il est généralement inapproprié d’utiliser un placebo comme contrôle. Dans d’autres situations, quand il n’y a pas de risque grave, il est généralement considéré comme éthique de demander au sujet de participer à une étude contrôlée placebo. » Comparée à la déclaration d’Helsinki, la protection des patients octroyée par ces lignes directrices peut être considérée comme faible.</p> |
| <p>Directive 2003/63/CE, partie I section 5.2.5.1.</p> <p>« Rapports d’études cliniques contrôlées relatives à l’indication invoquée”</p> | <p>« D’une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d’essais contrôlés (si possible), randomisés et le cas échéant par opposition à un placebo et par opposition à un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue; tout autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe de contrôle peut varier selon les cas et dépend aussi de considérations éthiques et du domaine thérapeutique; ainsi, il peut, dans certains cas, être plus pertinent de comparer l’efficacité d’un nouveau médicament à celle d’un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue plutôt qu’à l’effet d’un placebo. »</p> <p>Il n'y a donc aucune obligation dans la législation de l'Union Européenne de tester les médicaments contre des placebos.</p> <p>L’esprit de ce texte est contraire à celui de la Déclaration d’Helsinki sur ce point car dans la déclaration, mener une étude contrôlée contre placebo est l’exception à la règle alors que dans la directive c’est de mener une étude contrôlée contre un traitement existant qui est l’exception à la règle.</p> |

4.2 Traitement des sujets par le médicament expérimental après la fin de l'essai

| | |
|---|---|
| <p>Déclaration d'Helsinki</p> | <p>Article 14[...]. <i>Le protocole devrait mentionner les dispositions prévues après l'étude afin d'offrir aux personnes impliquées un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.</i></p> <p>De plus l'article 33 définit clairement que « <i>A la fin de l'étude, les patients impliqués ont le droit d'être informés des conclusions de l'étude et de profiter de tout bénéfice en résultant, par exemple, d'un accès aux interventions identifiées comme bénéfiques dans le cadre de l'étude ou à d'autres soins ou bénéfices appropriés.</i> »</p> |
| <p>Ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6(R1)</p> | <p>Aucune disposition équivalente à celle définie dans la déclaration d'Helsinki n'est citée.</p> |
| <p>Directive 2001/20/CE et directive de la commission 2005/28/CE</p> | <p>Ces directives établissent le droit aux participants des essais cliniques de continuer à obtenir un traitement (s'il est efficace) après l'essai, ce qui est un requis éthique. Cependant l'accès après l'essai est rarement fourni aux participants des essais en dehors de l'Europe. De plus, même quand l'essai se déroule en Europe, ses participants ne sont pas garanti de continuer à obtenir gratuitement le traitement efficace après la fin de l'essai.⁶⁰</p> |

4.3 Populations vulnérables

| | |
|--|--|
| <p>Déclaration d’Helsinki</p> | <p>L’article 9 décrit les sujets vulnérable comme « <i>les personnes qui, d’elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement et celles qui peuvent être vulnérables à la coercition ou à des influences indues</i> ». Ces populations vulnérables « <i>ont besoin d’une protection spéciale</i> ».</p> <p>L’article 17 quand à lui énonce que « <i>la recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté</i> ».</p> <p>Le périmètre de protection des participants voulu par la déclaration d’Helsinki est le plus favorable aux participants des essais clinique dans les pays en développemen et émergents.</p> |
| <p>Ligne directrice sur les Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6(R1)</p> | <p>L’article 3.1.1 demande que le comité indépendant d’éthique soit garant des droits, de la sécurité et du bien être de tous les sujets impliqués dans un essai cliniques. Il est aussi demandé à ce comité d’apporter une grande vigilance aux essais impliquant des sujets vulnérables. On notera que cette ligne directrice ne donne pas de règles concernant la justification pour la conduite de tels essais.</p> |
| <p>Directive 2001/20/CE</p> | <p>L’article 4 « <i>Essais cliniques sur les mineurs</i> » et l’article 5 « <i>Essais cliniques sur les incapables majeurs non en mesure de donner leur consentement éclairé légal</i> » décrivent des mesures de protection mises en place pour ces deux populations vulnérables. On peut toutefois regretter dans cette directive que des mesures de protection spéciale pour d’autres populations vulnérables comme les patients pauvres ne soient pas détaillées.</p> |

4.4 Obligation d’enregistrer un essai clinique

| | |
|---|---|
| <p>Déclaration d’Helsinki</p> | <p><u>Article 19.</u> « <i>Tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recruté la première personne impliquée dans la recherche.</i></p> |
| <p>Ligne de conduite sur les Bonnes Pratiques Cliniques ICH E6(R1)</p> | <p>Pas d’obligation de notifier le début d’un essai clinique ou d’enregistrer des informations.</p> |
| <p>Directive 2001/20/CE</p> | <p><u>Article 11 Échange d’informations</u> « <i>Les États membres, sur le territoire desquels l’essai clinique a lieu, introduisent les données dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l’Agence et à la Commission</i> ». Ces données ne sont pas publiques et ne concernent pas les essais cliniques réalisés dans les pays en développement.</p> |

5

Contexte éthique au niveau de chaque pays

Bien que le système d'évaluation de l'éthique soit une garantie essentielle pour les personnes participant aux recherches médicales, les pays en développement ont souvent des infrastructures réglementaires non adéquates ou qui ne fonctionnent pas correctement, ce qui ne leur permet pas d'évaluer ou de contrôler efficacement les essais cliniques. De plus, ces pays sont souvent confrontés à un conflit d'intérêt résultant de leur fort désir d'attirer la recherche en provenance des pays développés.⁶¹

Des organisations des pays industrialisés comme la fondation Nuffield travaillent et émettent des textes visant à aider à définir un contexte éthique pour les essais cliniques menés dans les pays en développement ou émergents.

La Fondation Nuffield est une fondation du Royaume-Uni, dont une des missions est d'examiner les questions éthiques afin d'en favoriser la compréhension par la grand public. Cette fondation a créée en 1991 un organisme privé indépendant : le Nuffield Council on Bioethic. Dans l'un des documents émis par ce conseil de bioéthique et concernant les essais cliniques menés dans les pays en développement, il est dit que « *le Groupe de travail reconnaît que ceux qui participent à la recherche financée de l'extérieur sont souvent confrontés à des directives variées et parfois contradictoires en ce qui concerne ce qui est acceptable du point de vue éthique* »²⁶. Il propose donc de définir un cadre éthique selon quatre principes :

- le devoir de soulager la souffrance,
- le devoir de respecter la dignité de la personne,
- le devoir d'être sensible aux différences culturelles,
- le devoir de ne pas exploiter les personnes vulnérables.

« *Le Groupe de travail recommande que tous les pays établissent un système efficace pour mener à bien une évaluation éthique de la recherche, reposant notamment sur la mise en place et la pérennité de comités d'éthique scientifique indépendants du gouvernement et des commanditaires de la recherche [...] Les projets de recherche doivent être soumis à une évaluation éthique tant dans le(s) pays hôte(s) que dans le(s) pays commanditaire(s)* »²⁶.

« *Le Groupe de travail recommande en outre que les commanditaires, nationaux et internationaux, de projets de recherche veillent à ce que des mesures suffisantes soient prises pour assurer une formation dans le domaine de l'éthique de la recherche à tous les professionnels participant à la recherche en matière de soins de santé.* »²⁶

Enfin comme le risque d'exploitation des individus dans les recherches médicales menées par des promoteurs étrangers est réel, le groupe de travail émet ces recommandations :

« *Le Groupe de travail estime que tous les pays devraient établir des priorités nationales pour ce qui concerne leur prestation de soins de santé. Lorsque des commanditaires étrangers proposent d'entreprendre un projet de recherche qui n'entre pas dans le cadre des priorités nationales, il faut qu'ils puissent justifier de sa pertinence devant les comités d'éthique scientifique appropriés. Pour renforcer les capacités des pays en développement à mener une recherche qui corresponde*

à leurs besoins, le Groupe de travail recommande que tout projet de recherche proposé comporte des activités visant le renforcement des connaissances techniques locales dans le domaine de la fourniture des soins de santé et de la recherche en matière de soins de santé»²⁶.

L'existence de réglementations nationales relatives à l'éthique dépend surtout du développement du pays (plus ou moins avancé) et de l'existence de partenariats avec des pays développés ou des communautés. On peut citer comme exemple de partenariat « The European & Developing Countries Clinical Trials Partnership » (EDCTP), partenariat concernant les essais cliniques conclu entre 16 pays européens et des pays partenaires situés en Afrique sub-saharienne.

5.1 Réglementations nationales

Le tableau 8 donne des exemples de lignes directrices concernant l'éthique en fonction du pays d'après l'Organisation Mondiale de la Santé.

Tableau 8 Exemples de ligne directrices concernant l'éthique en fonction des pays⁶²

| Pays | Année | Emetteur | Document |
|----------------|-------|--|--|
| Afrique du Sud | 1993 | Conseil d'Afrique du Sud sur la recherche médicale | Guidelines on ethics for medical research, 3rd edition |
| Brésil | 1996 | Conseil national de la santé | Resolution No. 196/96 on research involving human subjects |
| Chine | 1998 | Comité sur la Recherche Impliquant des Sujets Humains | Guidelines on ethical review of medical research |
| Inde | 2000 | Conseil Indien sur la recherche médicale | Ethical guidelines for biomedical research on human subjects |
| Thaïlande | 1995 | Comité d'éthique du ministère de la santé publique | Rule of the medical council on the observance of medical ethics |
| Uganda | 1997 | Conférence nationale de consensus sur la bioéthique et la recherche de santé | Guidelines for the conduct of health research involving human subjects in Uganda |

5.2 Partenariat entre pays développés et en développement : exemple de l'EDCTP⁶³

L'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) est un exemple de partenariat entre pays développés et pays en développement. Les pays impliqués dans ce partenariat sont présentés dans le tableau 9 :

Tableau 9 Liste des pays développés et en développement partenaires de l'EDCTP⁶⁴

| Liste des États membres | Liste des pays africains sub sahariens |
|--|--|
| L'Autriche, la Belgique, le Danemark, la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Norvège, le Portugal, l'Espagne, la Suède, la Suisse et le Royaume-Uni. | L'Angola, Bénin, le Botswana, le Burkina Faso, le Burundi, le Cameroun, le Cap-Vert, la République centrafricaine, le Tchad, les Comores, République démocratique du Congo, la République du Congo, la Côte d'Ivoire, la Guinée Équatoriale, l'Erythrée, l'Éthiopie, Gabon, la Gambie, Ghana, la Guinée, la Guinée-Bissau, le Kenya, le Lesotho, le Libéria, Madagascar, le Malawi, le Mali, la Mauritanie, l'Île Maurice, le Mozambique, la Namibie, le Niger, le Nigeria, le Rwanda, Sao Tome et Principe, le Sénégal, Seychelles, la Sierra Leone, la Somalie, l'Afrique du Sud, le Soudan, Royaume du Swaziland, la Tanzanie, le Togo, l'Ouganda, la Zambie et le Zimbabwe |

Ce partenariat a été créé en 2003 par l'Union Européenne et fait désormais partie intégrante de la Commission européenne. Son but est « *d'accélérer le développement de nouvelles interventions cliniques pour lutter contre le VIH/SIDA, le paludisme et la tuberculose dans les pays en développement, en particulier l'Afrique sub-saharienne* »⁶⁵.

Dans l'Accord signé en 2005 entre le Conseil fédéral suisse et l'EDCTP concernant l'association de la Suisse à ce partenariat déjà en place, il est défini que « *l'EDCTP vise à :*

- *accroître la coopération et la mise en réseau des programmes nationaux européens dans le but d'accélérer les essais de produits nouveaux ou améliorés, en particulier des médicaments et des vaccins, dans les pays en développement;*
- *assurer que la recherche réponde effectivement aux besoins et aux priorités des pays en développement;*
- *aider à développer et à renforcer les capacités dans les pays en développement, y compris la promotion du transfert de technologie;*
- *encourager la participation du secteur privé; mobiliser des fonds supplémentaires pour lutter contre ces maladies »*⁶⁵.

6

Le consentement libre et éclairé

L'obligation d'information et de consentement concernant la personne participant à un essai clinique repose sur l'article 22 de la déclaration d'Helsinki « *La participation de personnes capables à une recherche médicale doit être un acte volontaire. Bien qu'il puisse être opportun de consulter les membres de la famille ou les responsables de la communauté, aucune personne capable ne peut être impliquée dans une étude sans qu'elle ait donné librement son consentement* »⁴⁷. Cette information est traduite par le consentement éclairé qui est défini dans la directive 2001/20/CE comme une « *décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus par la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin* »³. Cette notion de consentement éclairé individuel est reconnue comme un principe éthique de la recherche clinique depuis plus d'un siècle⁴⁰.

L'obtention du consentement éclairé survient après que le personnel impliqué dans la recherche a décrit sa participation et les détails de l'étude au sujet candidat. Ce dernier doit prendre conscience que ce document n'est pas un contrat immuable et qu'il peut se retirer à tout moment de la recherche. Bien que ces notions d'information et de consentement existent dans de nombreux pays dans le monde, leur application varie encore⁴⁶.

Dans les pays en développement, le volontariat des sujets pour participer à une recherche médicale est non pas motivé par la santé du sujet, mais majoritairement par l'accès aux soins. Dans le contexte défavorisé d'un point de vue sanitaire et économique de ces pays, plusieurs contraintes peuvent faire douter de la valeur du consentement. Ces contraintes apparaissent à différents niveaux:

- Communication :

Le fort taux d'analphabète et la barrière de la langue rendent complexe l'obtention d'un consentement écrit. De plus, il est très difficile de traduire des concepts parfois inexistant dans la langue du pays et d'expliquer au sujet les principes mêmes de l'investigation menée, telles les notions d'essai, de statistique, de placebo.⁶⁶

- Economie :

Les motivations d'ordre économique et notamment d'ordre médical et matériel à l'origine de la participation des sujets à la recherche peuvent biaiser le processus de consentement. En effet, en participant à l'essai clinique les sujets ont la garantie d'une prise en charge et d'un suivi médical pendant au moins la période de cet essai.

De plus, la compensation versée aux sujets en dédommagement de leur participation à la recherche ne doit pas constituer une « *récompense inacceptable* » comme le dit la ligne n° 7 des Lignes Directrices Internationales d'Éthique pour la Recherche Biomédicale Impliquant des Sujets Humains édictées par le CIOMS. « *L'étendue des paiements en espèces ou en nature versés aux participants à des recherches ne doit pas être telle qu'elle incite les sujets à prendre*

des risques indus ou à se porter volontaires contre leur intime conviction »⁶⁷. Pourtant dans les pays en développement où le contexte de pauvreté est omniprésent, cette indemnisation ainsi que les avantages en nature générés offerts lors de l'essai clinique deviennent des mobiles de participation à part entière.

- Socioculturel :

Le processus de consentement libre et éclairé est mis à mal dans certaines sociétés où le bien de l'individu passe après celui de la société ou dans les sociétés de type patriarcal où la pensée du chef incarne une pensée collective prépondérante. Le principe d'autodétermination voulu dans le processus libre et éclairé n'est alors pas suivi.⁶⁸

Les différences dans le langage, les traditions sociales et les pratiques rendent le processus de consentement éclairé complexe ; Ezekiel Emanuel et son équipe suggèrent 5 points de référence pour l'établissement et l'évaluation du consentement éclairé⁴¹:

- Premièrement, la communauté locale doit aider à établir les procédures et les incitations pour le recrutement des participants afin que ces dernières soient cohérentes avec les pratiques sociales, culturelles et politiques. Par exemple, dans certaines communautés une compensation financière pour la participation peut être attendue, alors que dans d'autres communautés elle sera considérée comme offensante. La nature et le niveau de la compensation doivent dépendre du contexte social et économique local.
- Deuxièmement, les informations relatives à l'essai doivent être données en prenant en compte le contexte local. En effet, les informations devront être dites au sujet dans la langue locale, en utilisant des expressions idiomatiques et des analogies culturellement appropriées que les participants pourront comprendre facilement, ce qui montre l'importance d'une collaboration au niveau local.
- Troisièmement, l'approbation de la « sphère de consentement » qui s'étend des anciens du village au chef de famille doit être requise par les chercheurs avant que ces derniers ne proposent une participation individuelle. Pour autant, la famille ou la communauté ne donne que la permission de proposer à des sujets de participer à une étude. En aucun cas il ne sera accepté (hormis dans quelques cas tel que les recherches menées en médecine d'urgence) de remplacer le consentement individuel d'un adulte par le consentement familial ou communautaire.^{69,70}
- Quatrièmement, les chercheurs doivent utiliser des procédures de consentement qui sont acceptables dans la communauté locale, en s'assurant qu'un observateur indépendant puisse vérifier le volontariat de la participation des sujets. Par exemple, exiger la signature écrite peut être culturellement inapproprié dans de nombreux cas. Il faut donc mettre au point des procédures alternatives permettant de documenter le consentement éclairé tel que son enregistrement vocal.⁴¹
- Enfin, une attention particulière doit être portée afin de s'assurer que les participants sont conscients de leurs droits et de leur liberté de refuser ou d'arrêter à tout moment leur participation à la recherche.⁷¹

En conclusion, on peut souligner que la conduite éthique dans une recherche biomédicale ne s'arrête pas lorsque le consentement éclairé est obtenu⁴⁰. Les chercheurs ont des obligations

envers les participants et leur communauté pendant toute la durée de l'étude, comme leurs donner toutes les nouvelles informations sur l'étude, et doivent s'y soumettre⁴¹.

7 Les comités d'éthique

Pour réduire au maximum les conflits d'intérêts auxquels peuvent être confrontés les chercheurs et assurer une transparence envers le public, une relecture éthique indépendante de tous les protocoles de recherche clinique est nécessaire⁴⁰.

L'article 15 de la déclaration d'Helsinki cite que *«le protocole de recherche doit être soumis à un comité d'éthique de la recherche pour évaluation, commentaires, conseils et approbation avant que l'étude ne commence. Ce comité doit être indépendant du chercheur, du promoteur et de toute autre influence induite. Il doit prendre en considération les lois et réglementations du ou des pays où se déroule la recherche, ainsi que les normes et standards internationaux, mais ceux-ci ne doivent pas permettre de restreindre ou exclure l'une des protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche. Le comité doit avoir un droit de suivi sur les études en cours. Le chercheur doit fournir au comité des informations sur le suivi, notamment concernant tout événement indésirable grave. Aucune modification ne peut être apportée au protocole sans évaluation et approbation par le comité.»*⁴⁷

Selon le type de recherche, il peut être nécessaire de compléter cette relecture faite au niveau local, régional ou national par une relecture au niveau international ou par d'autres types d'approbation réglementaire⁴¹.

En Europe, la définition du comité d'éthique est donnée dans l'article 2 (k) de la directive 2001/20/CE. Il y est défini que le comité d'éthique est un *« organe indépendant, [...] composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé »*³.

Les comités d'éthique ont différents noms de par le monde comme le montre le tableau 10 pourtant leur mission reste la même.

Tableau 10 Noms des divers comités d'éthique dans le monde⁷²

| Nom | Pays |
|---|------------------------------------|
| Institutional Review Boards (IRB) | Etats-Unis |
| Research Ethics Boards (REB) | Canada |
| Research Ethics Committees (REC) | Nombreux pays européens de l'Ouest |
| Helsinki Committees | Israël |
| Bioethics Committees | Pologne |
| Committees for Ethical Protection (CEP) | Brésil |

Des directives nationales et internationales soulignent que les comités d'éthique doivent prendre en compte les points suivants lors de l'évaluation des protocoles de recherche⁶² :

- l'intégrité scientifique de la recherche,
- la considération du rapport bénéfice/risque. L'article 3 de la directive 2001/20/CE cite que « *un essai clinique ne peut commencer que si le comité d'éthique et/ou l'autorité compétente conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé* »³,
- l'égalité des sujets dans le traitement,
- le contrôle de la collecte des données,
- le consentement libre et éclairé (dont sa documentation),
- le « *droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale tout comme le droit du participant à la vie privée, ainsi qu'à la protection des données le concernant selon les modalités prévues par la directive 95/46/CE* »³,
- l'assurance que « *le participant peut, à tout moment et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait, se retirer de l'essai clinique du fait de la révocation de son consentement éclairé* »³,
- « *il existe des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur* »³.

Dans la recherche multinationale, il est très important que l'approbation du comité d'éthique soit donnée dans la transparence afin d'assurer au public que cette recherche n'est pas exploitante.⁷³

Dans cette même recherche de transparence, si un désaccord survient à la suite des relectures supplémentaires faites par des conseils communautaires locaux, des organisations non gouvernementales ou des organisations de santé communautaires/internationales, il est alors important de clarifier la nature de ce désaccord⁴¹. Ces conflits peuvent surgir du fait que les différentes directives ou les dispositions réglementaires prises en compte ne sont pas adaptées au contexte culturel ou social particulier des pays en développement et émergents^{74,75}.

En pratique, les exigences indiquées par le comité d'éthique du pays du promoteur sont souvent déterminantes, ce qui va à l'inverse d'un partenariat entre pays développés et en développement⁷⁶.

Enfin, le point le plus important est que la relecture par le comité d'éthique soit faite de manière compétente et indépendante⁴⁰. En effet, dans les pays en développement il peut y avoir des conflits d'intérêts dans les comités d'éthiques de par leur relation avec les investigateurs. Ce même comité peut aussi subir des pressions de la part des personnes promouvant la recherche. Une formation supplémentaire dans l'éthique peut alors être nécessaire pour ces comités de relecture⁴¹.

8 Enregistrement des essais cliniques

L'Article 19 de la déclaration d'Helsinki déclare que « *tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recruté la première personne impliquée dans la recherche* ».

Pour autant, il n'existe aucune obligation dans les lignes de conduite ICH relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques concernant le démarrage de l'essai clinique ou l'enregistrement d'informations relatives à ce dernier.

La directive 2001/20/CE, quant à elle, impose seulement l'obligation d'entrer dans une base de données européenne (EudraCT) une liste d'informations concernant les essais cliniques menés sur le territoire européen. Cette base de données ne donne pas au public l'accès à ces informations et ne donne pas d'informations sur les essais cliniques menés hors Union Européenne.⁷⁷

8.1 L'importance de la transparence

Pourtant, pour l'Organisation Mondiale de la Santé, l'enregistrement des essais cliniques permet la transparence de la recherche et la confiance du public pendant sa réalisation. En effet, ces notions de transparence et de confiance sont très importantes et ont déjà été mises à mal dans le passé comme le montre les deux exemples suivants :

- En 2004 aux Etats-Unis, un procès a été engagé par le procureur général de l'état de New York contre la compagnie Glaxosmithkline (GSK) pour « fraude répétée et persistante » à cause de la dissimulation de résultats d'études montrant que son antidépresseur Paxil® (paroxétine) augmentait les idées suicidaires chez l'enfant.⁷⁸ Trois essais cliniques avaient montré une augmentation des pensées et comportements suicidaires chez les enfants bien qu'il n'y ait pas eu de véritables suicides.⁷⁹
- Plus récemment, les compagnies Merck et Pfizer ont été critiquées pour avoir caché, lors de la demande d'AMM, des données cliniques montrant un risque accru de maladies cardiaques pour leurs produits Vioxx® et Celebrex® :

En septembre 2004, l'étude intitulée APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) et menée chez des patients ayant un antécédent d'adénome colorectal a du être interrompue précocement car la prise de Vioxx® (rofecoxib) doublait le risque d'accidents cardiovasculaires après 18 mois d'utilisation quotidienne⁷⁸. Vioxx® a depuis été retiré du marché après que ce médicament ait été prescrit à près de 80 millions de patients et que ses ventes annuelles aient dépassé 2,5 milliards de dollars.⁸⁰ « *D'après la FDA, Vioxx® aurait causé environ 88000 à 139000 attaques cardiaques dont 30 à 40% ont probablement été fatales* ». ⁸¹

Ces deux exemples mettent en lumière la non-publication des données cliniques recueillies pendant les essais. Cela n'est pas un phénomène isolé et n'est pas spécifique d'un pays ou d'une compagnie pharmaceutique donnée. En effet, en 2006, la revue *Prescrire* a publié les résultats d'une étude rétrospective menée par une équipe lyonnaise sur un échantillon représentatif des recherches approuvées en France. Sur les 649 protocoles étudiés 6 à 8 ans après leur approbation par un Comité de Protection des Personnes, 62% des recherches achevées n'avaient pas été publiées. Sur cette même durée, il a été calculé « *qu'une étude avait eu 4,6 fois plus de chances d'être publiée lorsque ses résultats venaient confirmer son hypothèse principale* »⁸². Les raisons de cette non-publication sont dues dans 26% des cas à des résultats considérés comme

« inintéressants » par les investigateurs, alors que le rejet du manuscrit par une revue ne représente que 5% des cas.⁸³

La revue *Prescrire* propose donc comme solution à ce phénomène de non-publication un registre international des protocoles de recherche. "*La non-publication délibérée des résultats d'une étude dissimule à la communauté scientifique, aux patients et aux institutions concernées, des informations ayant une valeur scientifique à part entière* »⁸².

Une autre étude menée aux Etats-Unis sur les études de 12 agents antidépresseurs impliquant 12564 patients a montré qu'un tiers de ces essais n'a jamais été rapporté dans un article scientifique ou ce, de manière pas toujours complète.⁸⁴

Ces différents exemples montrent donc l'importance de l'enregistrement de tous les essais cliniques interventionnels, enregistrement qui est considéré par l'OMS comme une « *responsabilité scientifique, éthique et morale* ». ⁸⁵

Cet enregistrement des essais cliniques multinationaux menés dans les pays en développement ou émergents est d'autant plus important compte tenu des antécédents d'essais cliniques non éthiques déjà menés dans ces pays et du fait que chaque pays n'a pas les ressources nécessaires pour établir un registre national ⁸⁶.

Pour l'OMS, les objectifs d'un registre international des essais cliniques sont les suivants :

- réduire au maximum les risques connus et potentiels formés par des expositions inutiles ;
- accélérer la recherche et améliorer la collaboration entre les chercheurs ;
- identifier et décourager le rapport biaisé car sélectif des recherches et la duplication inutile des recherches ;
- fournir le moyen de comparer les protocoles d'éthique originaux approuvés avec les études réellement effectuées.

8.2 Le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS

En novembre 2004 à Mexico, les participants du Sommet ministériel sur la recherche en santé ont demandé à l'OMS sa contribution pour la mise en place d'un « *réseau de registres internationaux des essais cliniques afin d'assurer un point d'accès unique et permettre l'identification sans ambiguïté des essais* ».

La cinquante-huitième assemblée mondiale, après avoir examiné la déclaration de Mexico sur la recherche en santé issue du sommet ministériel, demanda dans sa Résolution WHA58.34 à la communauté scientifique mondiale, aux partenaires internationaux, au secteur privé, à la société civile et aux autres acteurs concernés, selon le cas : " *d'établir, sur une base volontaire, un système de liaison qui centralise les registres des essais cliniques et permette l'identification sans ambiguïté des essais afin que les patients, les familles, les associations de patients et autres aient un meilleur accès à l'information* " ⁸⁷.

L'OMS a donc mis en place en 2005 le Système d'enregistrement international des essais cliniques et sa plateforme de recherche (ICTRP= International Clinical Trials Registry Platform) dont la mission est de veiller à ce que tous les décideurs impliqués dans la santé aient accès à toutes les recherches cliniques. Ce système d'enregistrement de l'OMS fonctionne sur une base de volontariat.⁸⁸

Il faut bien comprendre que l'ICTRP de l'OMS, qui se veut la porte d'entrée pour tous les essais en cours dans le monde entier, n'est pas un registre des essais cliniques mais bien un portail de recherche qui permet de chercher les essais cliniques enregistrés dans un Registre primaire de l'OMS ou dans un registre validé par le Comité international des rédacteurs en chef de revues médicales, l'ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

En décembre 2010, environ 123000 essais cliniques enregistrés étaient disponibles sur le portail de recherche du Système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) et un tiers de ces essais étaient en phase de recrutement de patients.

Un essai est considéré comme totalement enregistré si les informations suivantes relatives à l'essai figurent dans un registre⁸⁹ :

- Registre primaire et identifiant de l'essai
- Date d'enregistrement au Registre primaire
- Identifiants secondaires
- Source(s) de financement ou support matériel
- Promoteur principal
- Promoteur(s) secondaire(s)
- Entité à contacter pour les questions posées par le public
- Entité à contacter pour les questions posées par la communauté scientifique
- Titre public
- Titre scientifique
- Pays de recrutement
- Condition(s) ou problème(s) de santé étudié(s)
- Intervention(s)
- Principaux critères d'inclusion et d'exclusion
- Type de l'étude
- Date du premier recrutement
- Taille de l'échantillon ciblé
- Etat du recrutement
- Résultat(s) primaire(s)

- Principaux résultats secondaires

Cette notion d'enregistrement des essais est d'autant plus importante que l'ICMJE a décidé qu'après le 1^{er} juillet 2005 tous les essais cliniques voulant faire l'objet d'une publication devront être enregistrés avant l'inclusion du premier patient dans un registre publiquement accessible⁹⁰. On peut toutefois regretter que tous les investigateurs d'essais cliniques ne souhaitent pas forcément publier leur recherche. Cette incitation n'est donc contraignante que pour les chercheurs⁸⁸.

8.3 Principal avantage de l'ICTRP pour les essais cliniques multinationaux : l'identification sans ambiguïté

Avec les essais multinationaux, plusieurs difficultés apparaissent pour les identifier sans confusion possible : en effet, un essai peut être répertorié dans plusieurs registres puisque chaque pays impose ses propres conditions pour l'enregistrement des recherches menées sur son territoire. De plus, les données relatives à ces essais, tel le titre de l'essai ou les noms des pays de recrutement, peut différer d'une base de données à l'autre.

Pour permettre une identification de l'essai sans ambiguïté même si de multiples enregistrements lui ont été consacrés, le portail de recherche de l'ICTRP s'appuie sur les critères propres aux registres de l'OMS et sur le numéro universel de l'essai (UTN=Universal Trial Number) pour l'identification de chaque essai⁹¹.

Le numéro UTN n'est pas un numéro d'enregistrement, mais un numéro qui doit être obtenu au moment du lancement de l'essai auprès du système d'enregistrement international des essais cliniques et qui doit :

- être attaché de manière permanente à l'essai,
- être utilisé à chaque fois que des informations sur l'essai sont communiquées,
- devenir par la suite une partie intégrante de l'identité de l'essai,
- être consigné par écrit dans le protocole de l'essai,
- être soumis chaque fois que l'essai est enregistré.

8.4 Les registres primaires⁹²

Les registres primaires, qui sont les plus rigoureux, satisfont aux critères spécifiques définis par l'OMS concernant leur contenu, leur qualité et validité, leur accessibilité, leur identification unique, leurs capacités techniques et leur administration; mais aussi aux critères établis par le Comité international des rédacteurs en chef de revues médicales (ICMJE).

Les registres actuellement conformes à ces différents critères sont présentés dans le tableau 11 :

Tableau 11 Les registres primaires ⁹²

| Pays /Entité | Nom | Périodicité de la Mise à jour des données |
|---|--|--|
| Australie | Australian New Zealand Clinical Trials Registry | Toutes les semaines |
| Brésil | Brazilian Clinical Trials Registry | Toutes les 4 semaines |
| Chine | Chinese Clinical Trial Registry | Toutes les 4 semaines |
| Corée du Sud | Clinical Research Information Service, République de Corée | Toutes les 4 semaines |
| Inde | Clinical Trials Registry - Inde | Toutes les 4 semaines |
| Cuba | Cuban Public Registry of Clinical Trials | Toutes les 4 semaines |
| Europe | EU Clinical Trials Register | Non communiqué |
| Allemagne | German Clinical Trials Register | Toutes les 4 semaines |
| Iran | Iranian Registry of Clinical Trials | Toutes les 4 semaines |
| ISRCTN | ISRCTN | Toutes les semaines |
| Japon | Japan Primary Registries Network | Toutes les 4 semaines |
| Pays bas | The Netherlands National Trial Register | Toutes les 4 semaines |
| The South African Cochrane Centre, en partenariat avec "The European and Developing Countries Clinical Trials Partnership" et "the Cochrane Infectious Disease Group" | Pan African Clinical Trial Registry | Toutes les 4 semaines |
| Sri Lanka | Sri Lanka Clinical Trials Registry | Toutes les 4 semaines |

8.5 Les registres associés ⁹³

Les Registres associés (au nombre de 3) ne satisfont pas aux conditions posées par le Comité international des rédacteurs en chef de revues médicales (ICMJE), mais satisfont dans une certaine mesure aux critères des Registres primaires de l'OMS hormis :

- jouir d'une reconnaissance nationale ou régionale ou du soutien des pouvoirs publics,
- être géré par une agence à but non lucratif,
- être accessible à tous les responsables potentiels de l'enregistrement.

9 Solutions proposées

La globalisation de la recherche clinique apporte donc de nouvelles questions et leur bonne identification permet pour chacun d'y proposer des solutions. Le tableau 12 présente les problèmes et les solutions pour la recherche clinique globale proposées par Seth Glickman et son équipe.

Tableau 12 Problèmes et solutions proposées pour la globalisation de la recherche clinique¹⁹

| Domaine | Problèmes | Solutions proposées |
|--|---|---|
| Sélection des patients dans les essais multinationaux | La recherche dans les communautés qui ne sont pas destinées à être majeures dans le marché du produit peut être éthiquement problématique. | Les promoteurs doivent décrire comment les populations de l'essai clinique correspondent aux marchés pour lequel est destiné le médicament ou le dispositif médical testé. Créer un recrutement de patients ciblé par région géographique sur la base de l'usage prévu du médicament, semblable à la politique de la FDA et du NIH pour le recrutement ciblé de femmes et des minorités dans les essais cliniques. |
| Transparence des résultats des essais cliniques menés dans les pays en développement | La protection des droits de publication et l'accès aux données de l'essai pour les investigateurs sont nécessaires pour préserver l'intégrité de la recherche | Publier toutes les données des essais cliniques indépendamment de la localisation de la recherche et renforcer ces requis en accord avec l'Amendment Act de 2007 de la FDA. Préserver les droits de publication des investigateurs à l'échelle mondiale, indépendants de ceux des promoteurs grâce aux accords légaux obtenus au début de l'essai clinique. Créer des mécanismes de direction des essais cliniques qui incluent les représentants des pays clés impliqués dans l'étude. |
| Surveillance réglementaire de la recherche clinique internationale | Beaucoup d'agences réglementaires des pays développés ont des données limitées sur les aspects importants des recherches cliniques menées hors de leur juridiction, tels les sites investigateurs, les investigateurs, les sujets participants et les traitements annexes qui ont un impact sur le résultat de l'étude. | Créer un mécanisme formel entre les agences réglementaires sur une base mondiale pour partager la surveillance réglementaire des études cliniques. Créer un enregistrement public des comités de relecture institutionnels et faire un inventaire des dispositions spécifiques par pays pour la revue de la recherche clinique d'un point de vue éthique. Réaliser une étude compréhensive des questions liées à la mondialisation de la recherche clinique par l'Institut du Médicament ou par l'Organisation Mondiale de la Santé. Développer un système de contrôle statistique centralisé afin de trouver les données inhabituelles dans les résultats des essais qui augmentent le soupçon de fraude. |

| Domaine | Problèmes | Solutions proposées |
|--|--|---|
| Formation et expérience globale des investigateurs | Les investigateurs des pays en développement sont typiquement moins expérimentés dans la conduite d'essais cliniques que ceux des pays développés. | <p>Créer des programmes de formation professionnelle pour la recherche clinique et l'éthique pour les investigateurs des pays en développement afin de leur permettre de développer leur capacité de direction de recherche clinique globale et améliorer la collaboration entre les investigateurs universitaires du monde entier.</p> <p>Créer un mécanisme qui permet d'identifier et de suivre les investigateurs qui ont été formés à la conduite des essais cliniques aussi bien que ceux qui ont été interdits de conduire de telles études.</p> |
| Qualité et efficacité de la relecture du comité institutionnel | La redondance dans le processus de relecture en concentrant les efforts des comités sur des procédures inutiles peut nuire à la sécurité du patient. | <p>Avoir une meilleure utilisation des comités de relecture institutionnel centralisés.</p> <p>Encourager l'acceptation mutuelle des propositions de relecture issues des consortiums (par exemple, l'Alliance de Recherche Biomédicale de New York) et développer de meilleures pratiques rationalisées pour réduire le travail inutile des investigateurs.</p> |
| Contrats commerciaux | La variété des pratiques pour établir les contrats apporte de la complexité et retarde la recherche clinique. | Adopter des contrats standards de recherche clinique dans chaque langue. |
| Accords de confidentialité dans les contrats. | Les accords de confidentialité réduisent la transparence et l'efficacité de la recherche clinique. | Adopter des accords standards de confidentialité pour les essais cliniques. |

10 Essais cliniques non éthiques

Les différentes législations relatives à l'éthique et les actions mises en place décrites dans les parties précédentes ont pour but de minimiser au maximum les risques d'exploitation des patients lors des essais cliniques. Pour rappel, on définit l'exploitation comme « *A exploite B si B reçoit un niveau de risques ou de bénéfices injuste en contrepartie de son interaction avec A* »⁴⁰.

Dans les pays développés, le risque d'exploitation des sujets est assez faible. En effet, la recherche y est menée dans un but d'améliorer un système de santé déjà existant, et ce par des équipes de professionnels appartenant à la communauté scientifique. Or, pour les essais menés dans les pays en développement, les risques de la recherche sont pris par des patients, mais les bénéfices de cette recherche iront aux patients et aux industriels des pays développés⁴¹.

Les essais cliniques menés dans les pays tiers ont mauvaise réputation auprès du public. Ils sont considérés comme exploitants⁹⁴, comme une nouvelle forme de colonialisme et les compagnies pharmaceutiques sont considérées comme des « chasseurs de corps ». ⁹⁵ Cette mauvaise image est renforcée par les multiples exemples d'essais non éthiques menés dans les pays en développement ou émergents. Nous allons ici en décrire quelques uns dont l'affaire Trovan, l'une des affaires les plus connues, qui aurait inspiré John le Carré pour son roman *La constance du jardinier*.

10.1 Essai sur la névirapine⁹⁶

| | |
|-------------------|--|
| Médicament | Névirapine (Viramune®) |
| Indication | Prévention de la transmission mère-enfant du VIH |
| Promoteur | Boehringer Ingelheim, US National Institutes of Health |
| Date | 1997-2003 |
| Lieu | Ouganda |

Dans cet essai clinique, les investigateurs n'ont pas obtenu le consentement éclairé des sujets après modification du protocole et ont administré de mauvaises doses aux patients. De plus, la procédure pour notifier les effets indésirables graves n'a pas été suivie : de nombreux effets indésirables ainsi que la mort de 14 personnes n'ont jamais été déclarés.

Cet essai violait la déclaration d'Helsinki en deux points:

- Article 13 : les événements indésirables graves n'ont pas été rapportés
- Article 22 : le consentement éclairé des participants après modifications du protocole n'a pas été obtenu.

10.2 L'affaire Trovan®

| | |
|-------------------|--|
| Médicament | trovafloxacin (Trovan®) |
| Indication | Traitement de la méningite bactérienne |
| Promoteur | Pfizer |
| Date | 1996 |
| Lieu | Nigéria (Etat de Kano) |

Cette affaire a été révélée en 2000 avec la publication d'une série d'articles intitulée « The body hunter » (le chasseur de corps) par un journal américain : le *Washington Post*. Il y était raconté des expérimentations menées en 1996 par la compagnie Pfizer dans l'État de Kano, dans le nord du Nigéria. Cette série d'articles choqua l'opinion publique notamment à cause de la description de la mort lente du sujet 6587-0069, une fillette de 10 ans, sans que les chercheurs de Pfizer ne modifient son traitement, suivant scrupuleusement le protocole défini par Pfizer.⁹⁷ A l'époque, cette région faisait face à une épidémie de méningite bactérienne chez les enfants et Pfizer, arrivant quelques semaines après Médecins sans Frontières, venait selon les déclarations du groupe dans un but purement humanitaire pour lutter contre cette épidémie. Or, un rapport d'experts du ministère fédéral de la santé du Nigéria intitulé « Rapport de la commission d'enquête sur les essais cliniques du Trovan® par Pfizer, Kano, 1996 » et daté de 2001, indique que Pfizer a quitté le pays après avoir effectué les essais avec son médicament alors que l'épidémie faisait encore rage : elle fera au total 15000 morts.⁹⁸

Sur le nombre d'enfants inclus dans l'essai, cinq traités par Trovan® et six par le traitement existant la ceftriaxone moururent. De nombreux autres enfants traités par Trovan® souffrirent de lésions cérébrales, de surdité et/ou de paralysie⁹⁶.

De nombreux procès ont eu lieu entre Pfizer et l'état Nigérien. Selon la plainte déposée par ce dernier, plus de 200 enfants auraient été traités par l'antibiotique Trovan® sans que leurs parents aient été informés des dangers potentiels et n'aient donné leur consentement formel⁹⁸, et sans que l'essai ait été approuvé par un comité éthique⁹⁶. De plus, la falsification par le responsable de Pfizer au Nigéria d'une lettre d'approbation du comité d'éthique nigérien a été rapportée dans le Rapport de la commission d'enquête où, selon les experts, Pfizer « a effectué des essais illégaux d'un médicament non approuvé et que cela représente un cas flagrant d'exploitation de l'ignorance des gens. » Ce rapport conclut que l'étude menée par Pfizer a violé la loi nigérienne, la déclaration d'Helsinki (paragraphe 13, 20, 22, 25 et 31) et la convention des Nations Unies sur les droits des enfants⁹⁷.

Cette affaire serait restée méconnue si une copie de ce rapport accablant pour Pfizer et perdue dans l'administration nigérienne n'était parvenue de manière anonyme en 2006 au *Washington Post* en 2006.⁹⁸

10.3 Essais sur le ténofovir

| | |
|-------------------|---|
| Médicament | ténofovir (Viread®) |
| Indication | Prévention de la transmission du VIH |
| Promoteur | Gilead, US Centers for Disease Control and Prevention, Bill and Melinda Gates Foundation, Family Health International |
| Date | 2004-2005 |
| Lieu | Botswana, Thaïlande, Ghana, Cameroun, Nigéria, et Malawi. |

Le ténofovir est un inhibiteur de la transcriptase inverse. Il est indiqué en thérapie de combinaison dans l'infection par le VIH. Six études randomisées contre placebo ont été planifiées au Botswana, en Thaïlande, au Ghana, au Cameroun, au Nigéria et au Malawi pour étudier ce médicament dans cette indication. Or ces études ont été arrêtées assez rapidement sur décision des promoteurs pour cause de « non atteinte des standards scientifiques nécessaires»⁹⁹ ou par décision des autorités comme ce fut le cas au Cameroun après que cinq femmes ont été infectées par le VIH pendant l'étude.⁹⁶

Des groupes de lobbying, tel Act Up-Paris, ont accusé les chercheurs de pratiques non éthiques en ne fournissant pas le traitement après l'étude.⁹⁹

De plus, des organisations non gouvernementales ont rapporté que 400 prostituées des pays africains parlant le français avaient été mal informées sur les risques de l'étude et que seules des informations en langues anglaise leur avait été données.

En Thaïlande où le médicament était administré par voie injectable, les sujets participant à l'essai clinique n'avaient pas eu accès gratuitement à des seringues stériles à travers l'échange de leurs seringues usagées.

Ces multiples essais étaient donc non éthiques puisqu'ils violaient la déclaration d'Helsinki en deux points :

- Article 8, les sujets vulnérables n'ont pas reçu la protection requise,
- Article 22, les participants n'ont pas été convenablement informés sur l'essai.

PARTIE III :
EXEMPLES DU BRESIL ET DE
L'INDE

1 **Brésil**

1.1 **Généralités**

1.1.1 **Géographie (figure 16)**

Le Brésil, par sa superficie (8 511 965 km²) qui représente plus de 15 fois celle de la France, est le plus vaste pays du continent sud-américain et se place derrière la Russie, le Canada, la Chine et les États-Unis au rang de cinquième plus grand pays au monde.¹⁰⁰



Figure 16 Carte du Brésil¹⁰¹

Ce pays est composé de 26 états et d'un district fédéral où se situe Brasília, la capitale fédérale. Il se divise en cinq régions :

- Le nord (norte)
- Le nord est (nordeste)
- Le centre ouest (centroeste)
- Le sud (sul)
- le sud est (sudeste)

Le tableau 13 présente la superficie, la population, les principales métropoles et les Etats pour chaque région du Brésil.

Tableau 13 Superficie, population, principales métropoles et états pour chacune des 5 régions du Brésil¹⁰²

| | <i>Nord</i> | <i>Nord-Est</i> | <i>Sud</i> | <i>Sud-Est</i> | <i>Centre Ouest</i> |
|--|---|---|---|---|--|
| Superficie (Km2) % par rapport au territoire brésilien | 4 000 000 8 % | 1 561 177 18 % | 577 214 7 % | 927 286,2 11 % | 1 612 077,2 7 % |
| Population (millions) | 14,5 | 43,8 | 26,5 | 77 | 13 |
| Principales métropoles | Manaus Belém | Recife-Fortaleza Salvador | Curitiba Santa Catarina Porto Alegre | São Paulo Rio de Janeiro Belo Horizonte | Brasilia |
| Etats | Acre Amapa Amazonas Para Randônia Roraima Tacantins | Maranhão Piaui Ceará Rio Grande Do Norte Paraíba Pernambuco Alagoas Sergipe Bahia | Paraná Santa Catarina Rio Grande Do Sul | Espirito Santo Minas Gerais Rio de Janeiro São Paulo | Goiás Mato Grosso Do Sul Mato Grosso District Federal |

On notera que la région Sud est la région la plus urbanisée où vit 43% de la population totale brésilienne, notamment dans ses deux métropoles les plus importantes : São Paulo (11,3 millions d'habitants) et Rio de Janeiro (6,3 millions d'habitants)¹⁰⁰. C'est aussi la région la plus développée avec la région Sud-Est et la plus industrialisée du Brésil.

1.1.2 Langue

Le portugais est la langue officielle au Brésil et il n'existe pas de dialecte. On peut seulement noter une différence dans l'accent, les expressions ou même le vocabulaire en fonction des régions.¹⁰³

1.1.3 Démographie

1.1.3.1 Une population urbaine

Selon l'Institut brésilien de géographie et de statistiques¹⁰⁴, la population du Brésil était estimée en juin 2010 à 190 millions d'habitants et représentait la sixième plus grande population dans le monde¹⁰³. Plus de 80 % de cette population vit en zone urbaine et le long de la côte de l'Océan atlantique comme l'illustre la carte de la figure 17.

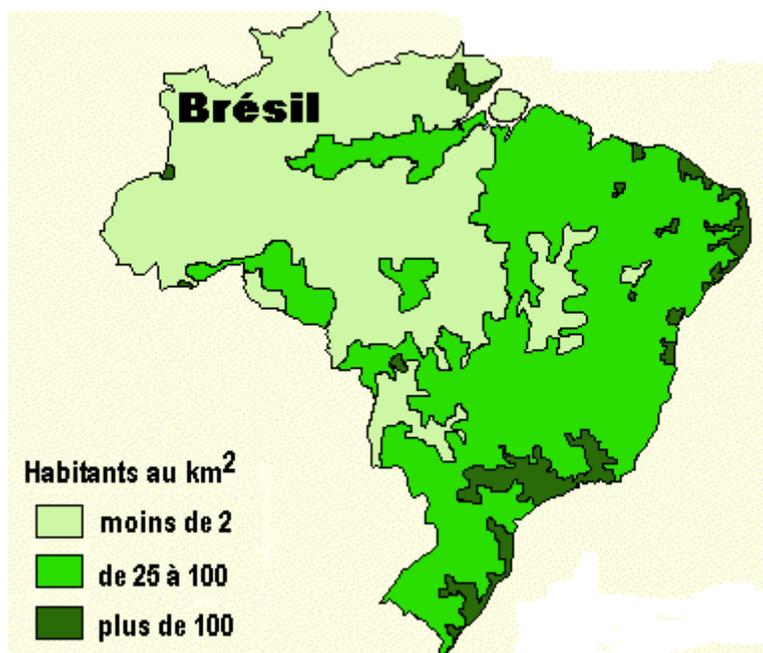


Figure 17 Densité démographique du Brésil en 2004¹⁰⁵

Les caractéristiques de la population brésilienne sont sa croissance rapide (elle a doublé ces 30 dernières années)¹⁰³ et sa jeunesse. En 2000, 64,55% de la population était située dans la tranche d'âge 15-64 ans et près de 30% dans celle de 0-14 ans.

1.1.3.2 Diversité¹⁰⁶

Une autre caractéristique importante de cette population est sa diversité ethnique et son métissage, résultat de trois grandes vagues d'immigration qui ont touché le pays au fil des siècles.

La première vague d'immigration a eu lieu au XVI^{ème} siècle avec l'arrivée des colons portugais. Différentes tribus d'indiens peuplaient alors le Brésil : les populations vivant en zone côtière se sont mélangées aux colons à l'inverse des tribus localisées dans l'arrière-pays.

À partir de la moitié du XVI^{ème} siècle, le métissage s'est accentué avec l'arrivée de nombreux esclaves africains originaires majoritairement du Nigéria et du Bénin et destinés à travailler dans les plantations ou dans les mines du pays.

Enfin, la troisième grande vague d'immigration a eu lieu à la fin du XIX^{ème} siècle (majoritairement portugaise) et au début du XX^{ème} siècle. Cette dernière vague venait principalement d'Italie, Allemagne, Espagne, Pologne, Liban, Syrie, Ukraine, Japon, Chine et Corée.¹⁰³ Cette immigration était motivée par des raisons économiques ou par la guerre. On pourra noter que c'est désormais au Brésil que se trouve la plus grande communauté japonaise dans le monde après le Japon.

Cette diversité ethnique et raciale qu'on peut classer en différents groupes (amérindien, européen, africain et asiatique)¹⁰³ a une répartition hétérogène au niveau géographique et le pays peut être divisé en différentes régions en fonction de l'ethnie de ses habitants.

1.1.4 Analphabétisme et pauvreté

Analphabétisme¹⁰³

Bien que le taux d'analphabètes ait chuté de 17,2% à 10% entre 1992 et 2007, il reste aujourd'hui toujours supérieur à celui des pays voisins tels l'Argentine (2,4%) le Paraguay (6,3%) ou la Bolivie (9,7%). Il faut comprendre que 10% d'une population aussi grande que celle du Brésil signifie qu'environ 19 millions de personnes âgées de plus de 15 ans sont analphabètes. D'autres statistiques moins clémentes indiquent quant à elles, que plus de 30% de la population n'a pas la capacité de lire et écrire des textes.

Le Brésil est un pays d'inégalités, inégalités qui se répercutent géographiquement et dont l'analphabétisme n'est pas exclu : la région Nord qui est la région la plus pauvre du pays est aussi celle du taux le plus élevé d'analphabètes.

Pauvreté

45 millions de personnes vivent au Brésil sous le seuil de pauvreté¹⁰³. La pauvreté se situe au nord du pays et en périphérie des métropoles. Il existe de grandes disparités économiques au sein de la population brésilienne induisant des différences dans le niveau de vie dans l'éducation mais aussi dans l'accès aux soins : seulement 20% des brésiliens environ auraient une assurance santé.¹⁰³

1.1.5 Systèmes de santé

La Constitution de 1988 a imposé à l'Etat d'assurer un accès universel et égal pour tous les habitants du pays aux services de santé en affirmant dans son article 196 que *"tout le monde a droit à la santé et que l'État a le devoir de l'assurer, à travers des politiques sociales et économiques visant la réduction du risque de maladie et d'autres atteintes à la santé, ainsi que l'accès égalitaire et universel à des actions de promotion, de protection et de recouvrement de la santé"*¹⁰⁷.

En 1990 a donc été créé pour plus de 180 millions de brésiliens le Système Unifié de Santé (*Sistema de Saúde Único*) également appelé SUS. Ce système public de santé géré par le gouvernement repose sur deux principes¹⁰² :

- l'accès gratuit et universel aux services publics de santé dans les hôpitaux publics ou privés ayant passé des contrats de prestation de services avec le Ministère de la Santé. En 2003, on dénombrait près de 6 000 hôpitaux dont 60% étaient privés. On notera que ces hôpitaux se situent dans les grandes zones urbaines indépendamment de leur statut public ou privé.
- l'élargissement de la compétence et de l'autonomie dans la gestion et le contrôle des programmes de santé par les différents acteurs politiques (collectivités locales, états fédérés et municipalités).

La création de ce système a été une grande avancée pour la population brésilienne : en effet près de ses deux tiers (principalement les plus défavorisés) dépendent de ce système pour recevoir un traitement médical, le SUS s'étendant du simple soin ambulatoire à la transplantation d'organes.

Les populations plus aisées font appel, quant à elle, à des sociétés d'assurances santé privées (*planos de saúde*) qu'on peut classer en cinq groupes en fonction de leur type de prise en charge¹⁰² :

- Les "médecines de groupe" qui offrent des plans de santé dont les soins sont assurés dans des établissements et médecins affiliés à la société d'assurance santé privée.
- L'autogestion, réalisée par des entreprises qui, pour la prise en charge des soins de leur personnel, passent des contrats directement avec des hôpitaux et médecins.
- Les coopératives médicales ou UNIMED qui sont constituées de groupes de médecins, propriétaires d'un hôpital. Ce sont les cotisations auprès de l'hôpital qui permettent l'accès aux soins.
- Les entreprises administratives, généralement des entreprises d'autogestion, qui proposent des plans de santé privés pour le compte de tiers.

Deux points sont tout de même à soulever concernant le SUS :

- Le taux des dépenses de santé est assez élevé comparé à celui des pays émergents de même envergure.¹⁰⁸
- Ce système a de nombreux obstacles (financiers, politiques, administratifs..) qui ralentissent son perfectionnement. Il a tout de même permis le développement d'un programme national de lutte contre les Infections Sexuellement Transmissibles et le VIH, programme exemplaire sur plusieurs points.¹⁰⁷

En conclusion, le Brésil est un vaste pays dominé par des disparités géographiques et économiques, mais son système de réglementation concernant la santé est l'un des plus élaborés d'Amérique du Sud.

1.2 Les essais cliniques au Brésil

1.2.1 La réglementation des essais cliniques

Le processus réglementaire relatif à la recherche clinique est un processus bien documenté et bien contrôlé mené en accord avec :

- les standards internationaux : la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC),
- les lignes directrices internationales : le code de Nuremberg, la déclaration d'Helsinki,
- les réglementations régionales.

La première réglementation relative aux essais cliniques, nommée « la résolution n° 01 », fut émise en 1988.¹⁰⁹

A partir de 1996, le gouvernement a publié d'autres réglementations sur les essais cliniques prenant notamment en compte les aspects éthiques et logistiques relatifs à la recherche biomédicale.

Toute personne souhaitant aujourd'hui mener un essai clinique au Brésil doit suivre les textes réglementaires de référence cités dans le tableau 14 :

Tableau 14 Base légale des essais cliniques au Brésil¹¹⁰

| Textes réglementaires | Réglementation concernant |
|--|---|
| Résolution 196 du 10 octobre 1996 | Directive concernant la recherche clinique menée sur des êtres humains. |
| Résolution 251 du 07 août 1997 | Réglementation concernant la conduite des essais cliniques chez l'être humain avec de nouveaux médicaments, de nouveaux produits médicaux, vaccins et kits de diagnostic. |
| Résolution 292 du 08 juillet 1999 | Complète la résolution 196/96, et ajoute les essais à la coordination internationale et ceux qui incluent l'exportation de matériel biologique à d'autres pays. |
| Résolution RDC 41 du 28 avril 2000 | Les centres de recherches cliniques désirant mettre en œuvre des études de bioéquivalence ou biodisponibilité doivent être enregistrés auprès de l'ANVISA. |
| Résolution CNS 346 du 13 janvier 2005 | Processus d'approbation du protocole d'étude clinique multicentrique |
| Résolution RDC 222 du 28 décembre 2006 | Procédures administratives et honoraires |
| Résolution RDC 39 du 05 juin 2008 | Concerne la mise en œuvre des essais cliniques |
| Résolution RDC 81 du 05 novembre 2008 | Approuve les règlements pour importer des produits soumis au Système de Surveillance Sanitaire brésilien |
| Résolution 446 du 11 août 2011 | Commission Éthique brésilienne pour la Recherche Clinique |
| Ordre 2.201 du 14 septembre 2011 | Concerne les banques et dépôts biologiques |

1.2.2 Organisation réglementaire de la santé au Brésil ¹¹⁰

On dénombre trois entités réglementaires liées au Ministère de la Santé et impliquées dans l'approbation et l'implémentation des projets de recherche clinique au Brésil (figure 18).

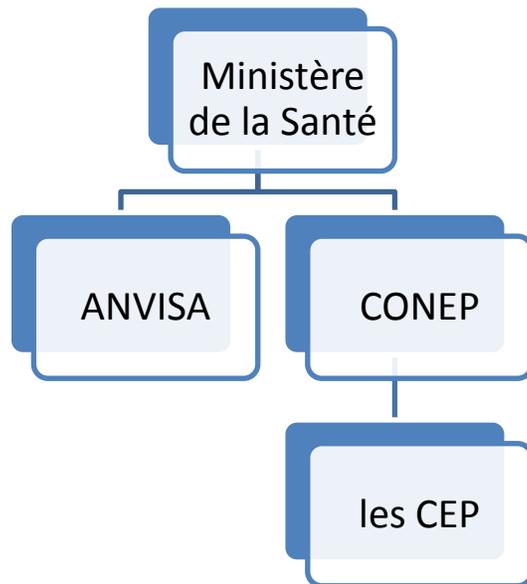


Figure 18 Organisation réglementaire de la santé au Brésil ¹⁰⁹

- CONEP *Comissão Nacional de Ética em Pesquisa* : commission nationale pour l'éthique en recherche. Elle travaille en étroite collaboration avec les comités d'éthique (CEP).
- CEP *Comitê de Ética em Pesquisa* : comité d'éthique qui se trouve dans les centres de recherche (public ou privé) pour y jouer le rôle de comité de relecture indépendant. Ces comités ont été créés pour s'assurer de l'intérêt des sujets impliqués dans un essai clinique notamment en termes de dignité et d'intégrité. Le CEP est constitué de membres de différentes professions. Le Brésil compte environ 539 CEP situés principalement dans les métropoles du sud du pays¹⁰⁹.

La CONEP et les CEP s'assurent que les essais cliniques menés sur l'être humain sur le territoire brésilien suivent les standards éthiques.

- ANVISA *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* : agence sanitaire qui est l'équivalent de la Food and Drug Administration aux Etats-Unis. Cette agence a de multiples fonctions et est chargée notamment :
 - de superviser le développement, la production et la commercialisation des services et produits sujets à une surveillance sanitaire,
 - d'évaluer et d'approuver les essais cliniques menés au Brésil,
 - de l'importation des produits destinés à l'essai clinique,
 - de l'analyse et de l'enregistrement des nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux,
 - de l'exportation des échantillons biologiques.¹⁰⁹

1.2.3 Mise en place et réalisation des essais cliniques

La relecture du protocole et l'approbation de la recherche clinique se font au niveau des différentes autorités¹¹¹ :

- **CEP**

Le protocole de la recherche clinique doit être revu dans un premier temps par le CEP du centre investigateur où est mené l'essai clinique. Le CEP peut alors, après relecture et dans les trente jours après réception (60 jours et plus en pratique), émettre les opinions suivantes en accord avec la Résolution RDC 196 :

- Approbation : l'opinion favorable du CEP à la recherche clinique sera donnée par la *Parecer Consubstanciado* et remise à l'investigateur ou au CONEP.
- Approbation mais des questions restent en suspens.
- Retrait de la demande d'approbation.
- Refus d'approbation.

- **CONEP**

Pour les cas de recherche impliquant des populations particulières, de produits pharmaceutiques concernant la reproduction et la génétique humaine ainsi que pour les études impliquées dans des études internationales multicentriques, les protocoles doivent être envoyés au CONEP (après approbation par le CEP) pour y être approuvé dans un délai de 60 jours¹⁰⁸. Suite à l'obtention de cette approbation, le protocole sera envoyé par le CONEP à ANVISA. Pour gagner du temps, le promoteur peut envoyer le protocole en même temps au CONEP et à l'ANVISA afin d'avoir une relecture en parallèle.

Les protocoles de recherche ne requérant pas l'approbation du CONEP seront directement envoyés à l'ANVISA après évaluation par le CEP.

- **ANVISA**

L'ANVISA va être chargée de revoir et de suivre les différents aspects de la recherche (pharmacovigilance, scientifique et technique) grâce à deux de ses entités¹⁰⁸ :

- Le département Coordination des Essais Cliniques et de la Recherche (COPEM) évalue la méthodologie, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients et la pertinence de la recherche pour atteindre les objectifs fixés.
- La Division de l'Évaluation de l'Efficacité et de la Sécurité (GESEF) quant à elle, est chargée d'effectuer la relecture des protocoles et de délivrer la *Comunicado Especial* ou CE (communication spéciale) qui est l'autorisation pour mener l'étude clinique au Brésil. Cette autorisation est spécifique pour l'essai clinique soumis et est valable pour tous les centres investigateurs brésiliens déclarés pour l'étude.

Cette *Comunicado Especial* et l'approbation du protocole par le CONEP permettent d'obtenir la licence d'importation pour les produits médicaux destinés à l'étude. Cette licence d'importation sera émise par l'ANVISA dans un délai de 15 jours.

1.2.4 Délais et coûts

Les différents délais réglementaires et les coûts (en dollars) concernant la recherche au Brésil sont présentés dans le tableau 15.

Tableau 15 Délais et coûts liés à la recherche clinique¹⁰⁹

| Étapes | Délai | Coût (\$ US) |
|---|---|---|
| Traduction des documents (consentement éclairé, brochure investigateur et protocole) | 2-3 semaines | \$3000-\$6000 |
| Approbation du CEP | 2-8 semaines | \$0-\$1200 (normalement les CEP ne prennent pas de frais pour évaluer les études cliniques mais certains demandent le remboursement des frais administratifs pouvant aller de \$250 à \$1200) |
| Approbation du CONEP | 8 -12 semaines (peut être faite en parallèle de l'approbation par l'ANVISA) | Pas de frais |
| Approbation de l'ANVISA (<i>Comunicado Especial</i>) | 4-8 semaines | \$6000 |
| ANVISA – License d'importation | 2-4 semaines | Pas de frais |
| Total | 18-35 semaines | \$9000 -\$14200 |

1.2.5 Essais cliniques multicentriques internationaux¹¹¹

L'ANVISA a mis en place un processus spécifique de relecture et d'approbation de la recherche clinique pour les études multicentriques internationales de phase III déjà mises en place dans un pays étranger.

Ce processus est le suivant :

- Le demandeur doit envoyer un courriel à l'ANVISA en incluant le titre et le numéro du protocole de la recherche et la preuve que l'étude répond aux critères de ce type de processus.
- Le département COPEM de l'ANVISA va évaluer cette demande et organiser une rencontre avec le demandeur.

- Pendant cette rencontre, les deux parties vont discuter ensemble de l'étude après que le demandeur en a fait une présentation générale (protocole, informations générales, résultats cliniques et précliniques déjà obtenus). Suite à cette rencontre, l'ANVISA a un délai de 7 jours pour octroyer ou refuser la communication spéciale (CE) au demandeur.

1.2.6 Registre des essais cliniques¹¹²

Il existe une plate-forme d'enregistrement des essais cliniques et non-cliniques nommée ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), fruit d'une collaboration entre la Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), l'Organisation de Santé panaméricaine (PAHO) et le Ministère de la Santé brésilien. Cette plate-forme en ligne et accessible au public répertorie les essais menés au Brésil et ailleurs, qu'ils soient en cours ou terminés.

1.3 Les avantages du Brésil

Localisation géographique¹⁰³

- Le pays est proche des compagnies pharmaceutiques américaines et canadiennes comparé à d'autres pays émergents, notamment ceux d'Asie.
- Sa localisation dans l'hémisphère sud fait que les saisons sont inversées par rapport à l'Europe et aux Etats-Unis, ce qui permet de réaliser les études sur des pathologies saisonnières, notamment les allergies, toute l'année.

Population¹⁰³

- La population brésilienne est une population croissante et la plus nombreuse en Amérique du Sud, ce qui offre un grand nombre de patients avec une diversité ethnique importante pour les essais cliniques.
- Un pourcentage élevé de patients est naïf de tout traitement, type de sujets recherché pour les essais cliniques.
- De nombreux patients souffrent des maladies prédominantes dans les pays développés, ce qui représente un intérêt pour les compagnies pharmaceutiques qui veulent mener des études cliniques sur ces pathologies¹⁰⁹.

Comme le montre le tableau 16, l'incidence de nombreuses maladies au Brésil est assez proche de l'Europe et des Etats-Unis.

Tableau 16 Comparaison de l'incidence de maladies entre le Brésil et l'Europe et Etats-Unis ¹⁰³

| | Brésil | Europe et Etats-Unis |
|-------------------------------------|--|--|
| Maladies cardiovasculaires | 42 % des hommes âgés de moins de 65 ans | 25% des hommes âgés de moins de 65 ans 22,7% des adultes aux Etats-Unis 10,5% des adultes au Royaume-Uni |
| Arthrose (chez l'adulte) | 25 millions d'adultes en 2004 | 37 millions d'adultes aux Etats-Unis (2004) 8 millions d'adultes au Royaume-Uni (2004) |
| Cancer (nombre de cas annuel) | | |
| Cancer du sein | 138752 personnes (2004) | 221321 personnes aux Etats-Unis (2004) 45424 personnes au Royaume-Uni (2004) |
| Cancer de l'estomac | 20000 personnes (2010) | 22000 personnes aux Etats-Unis (2004) 7713 personnes au Royaume-Uni (2006) |
| Diabète (sujet âgés de 20 à 79 ans) | 6,9 millions d'adultes (2007) | 19,2 millions d'adultes aux Etats-Unis (2007) 7,4 millions d'adultes en Allemagne (2007) |
| VIH (sujet âgés de plus de 15 ans) | 454/100000 (2005) 730000 personnes (2007) | 730000 personnes en Europe (2007) 1 million aux Etats-Unis (2006) |

Du fait de la forte prévalence du VIH au Brésil, de nombreux essais cliniques y sont menés sur cette maladie. De plus, le gouvernement brésilien s'engage en supportant notamment le développement d'un vaccin pour l'immunisation de la population et la production locale d'antirétroviraux génériques à des prix abordables.

Relation patient-investigateur

Comme la relation entre les investigateurs et les patients est très forte, réaliser des études cliniques au Brésil a l'avantage d'offrir une grande adhésion des patients et un meilleur taux de recrutement¹⁰⁹. En effet, les patients ont une grande confiance et une grande estime de leur praticien qu'ils respectent. Leur décision de participer à un essai clinique sera donc fortement basée sur les recommandations dudit praticien, décision souvent prise par le patient sans poser et se poser de questions.¹⁰³

Infrastructure¹⁰³

Les principaux sites de recherche clinique sont localisés dans les hôpitaux des zones urbaines, notamment à Sao Paulo et Rio de Janeiro où l'infrastructure est appropriée à la recherche clinique. Les hôpitaux académiques de ces deux villes sont assez grands avec plus de 1000 lits pour certains. De plus, comme de nombreuses personnes vivent dans ces métropoles, le recrutement des patients est facilité. De par la grande capacité des hôpitaux et le recrutement facile des patients, la plupart des essais multinationaux se déroulent seulement dans un nombre limité de centres investigateurs.

Réglementaire

- Le système réglementaire brésilien, système en accord avec les standards internationaux, est l'un des systèmes les mieux établis d'Amérique Latine avec l'Argentine et le Mexique. De plus, de nombreux médecins brésiliens ont été formés à l'étranger et la pratique clinique, notamment dans le secteur hospitalier, repose sur les lignes directrices internationales de référence. Enfin, les médecins sont formés pendant leurs cursus aux Bonnes Pratiques Cliniques dans la majorité des universités brésiliennes.
- Contrairement à d'autres pays émergents où les documents doivent être traduits en plusieurs langues, le portugais est la seule langue requise pour les traductions. On notera toutefois que le portugais parlé au Brésil est différent de celui qui est parlé en Europe : le traducteur devra donc en connaître les spécificités¹⁰³.

Coûts raisonnables

Des coûts raisonnables répondent à la demande croissante et aux requis des programmes de l'industrie pharmaceutique pour le développement global des médicaments.¹⁰⁹

2

Inde

2.1 Généralités

2.1.1 Géographie (figure 19)

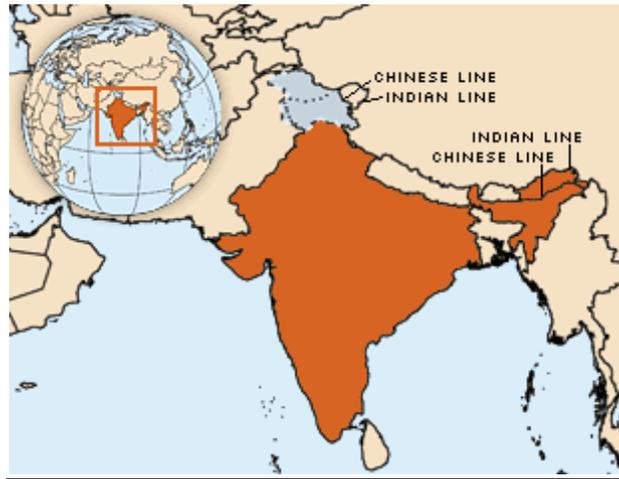


Figure 19 Carte de l'Inde ¹¹³

L'Inde est un Etat fédéral composé de 28 états et de 7 territoires dont la superficie, qui représente 5,8 fois celle de la France, le place au rang de septième plus grand pays au monde¹¹⁴. La création de ces 7 territoires résulte de raisons historiques ou politiques, alors que la formation des états (divisés en districts) s'est faite sur des bases principalement linguistiques.¹¹⁵

Les principales villes du pays et le nombre d'habitants en 2009 sont :¹¹⁴

- New Delhi, la capitale : 21,72 millions d'habitants
- Mumbai : 19,695 millions d'habitants
- Kolkata : 15,294 millions d'habitants
- Chennai : 7,416 millions d'habitants
- Bangalore : 7,079 millions d'habitants

2.1.2 Langue

L'Hindi est la langue officielle en Inde, mais il existe au total 22 langues reconnues dans la constitution. De plus, environ 1652 dialectes différents sont parlés dans le pays¹¹⁶ (figure 20).

Lors du dernier recensement, il est apparu que 29 langues étaient considérées comme la langue maternelle pour plus de 1 millions d'indiens, 60 l'étaient pour plus de 100000 indiens et enfin 122 l'étaient pour plus de 10000 indiens.¹¹⁷

Bien que l'Hindi soit la langue la plus parlée (près de 41 % de la population), l'anglais est quant à lui la langue la plus utilisée pour les communications d'ordre national, politique ou commercial¹¹⁴.



Figure 20 Carte représentant la localisation géographique des différentes langues parlées en Inde ¹¹⁸

2.1.3 Démographie¹¹⁴

L'Inde a depuis tout temps été une région peuplée : 20 % de la population mondiale y était déjà représentée au III^{ème} siècle avant Jésus Christ. Aujourd'hui, la population de l'Inde se situe au deuxième rang après la Chine et était estimée en juillet 2011 à 1,18 milliard d'habitants, soit 16% de la population mondiale.

La répartition de cette population, dont la densité moyenne est de plus de 300 habitants/km², est assez disparate. On notera que 30% de cette population était urbaine en 2010.

Cette population est en croissance (1,344% en 2011) et est assez jeune puisque son âge moyen est de 26,2 ans. Sa répartition selon les différentes classes d'âges est la suivante :

- 0-14 ans: 29,7% de la population
- 15-64 ans: 64,9% de la population
- 65 ans et plus: 5,5% de la population

Diversité ethnique¹¹⁴

On peut identifier deux grands groupes ethniques en Inde : les Indo-Européens Aryens, ethnique majoritaire à 72% et les Dravidiens, représentés par 25% de la population. Les 3 % de la population restants se répartissent entre les autres types ethniques.

2.1.4 Analphabétisme et pauvreté

Analphabétisme

Selon le rapport sur le développement humain paru en 2009, 39% des adultes sont analphabètes.¹¹⁶

Pauvreté

25 % de la population indienne vit sous le seuil de pauvreté¹¹⁶ et l'on estime que 79,9% de la population vit avec moins de 2 dollars par jour¹¹⁹. Selon un rapport publié dans le *London Economic Times*, on compterait autant de personnes pauvres en réunissant 8 états indiens qu'en réunissant les 26 pays africains les plus pauvres.¹²⁰

2.1.5 Système de castes¹¹⁵

La particularité de l'Inde est son système de castes qui, bien qu'officiellement aboli depuis 1947, reste encore assez présent et concerne les indiens de religion hindoue. En effet, cette organisation est explicitée dans le Rig Veda, texte fondateur de l'hindouisme. La société y est classée en castes (elle-mêmes divisées en sous-castes qui correspondent chacune à des métiers particuliers). On compte quatre castes génériques appelées Varna dont la hiérarchie est décrite dans la figure 21. La caste des intouchables ou dalits est assimilée à hors caste.

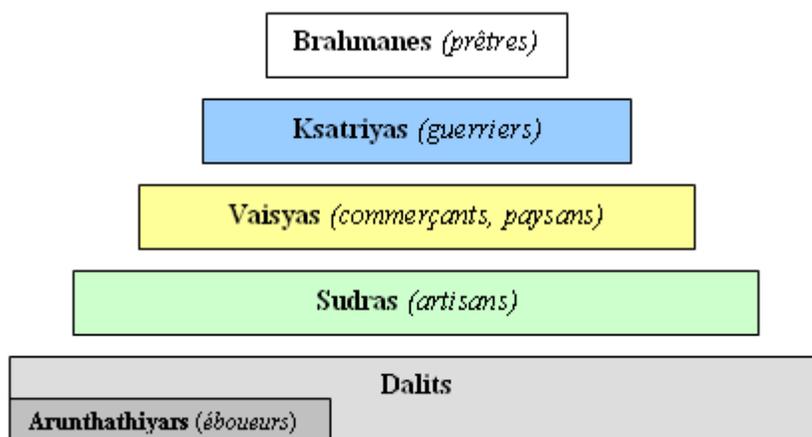


Figure 21 Organisation des castes en Inde¹²¹

Il existe une politique de discrimination positive dans les emplois administratifs et à l'université, mise en place par les britanniques depuis 1934, afin de valoriser les intouchables et les

populations tribales (communautés aborigènes montagnardes), qui représentent respectivement 15% et 7 % de la population.

2.1.6 Systèmes de santé¹²²

Concernant la Santé, l'Inde peut être divisée en deux : d'un côté une Inde riche, ayant des hôpitaux et des professionnels de santé reconnus dans le monde entier et fournissant des soins médicaux de bonne qualité aux personnes aisées ou appartenant à la classe moyenne. De l'autre côté se trouve une Inde pauvre où l'accès au système de santé est très difficile, difficulté qui touche la majorité de la population et qui est omniprésente dans les régions rurales.

Le système de santé indien n'a pas évolué avec le développement économique du pays et l'on assiste aujourd'hui à un système complexe et privatisé. En effet, le développement économique touchant majoritairement les couches urbaines aisées y a fait se développer des maladies qu'on peut qualifier de typiques des pays développés telles l'obésité ou les cancers, alors que dans le sud du pays où la population est rurale et pauvre, la demande élevée de soins médicaux primaires reste toujours difficile à satisfaire.¹²³

Le système de santé indien est calqué sur le système du Royaume-Uni et est donc organisé en fonction des états et territoires. Ce système est régi par la Politique de Santé Nationale dont la dernière mise à jour par le Parlement date de 2002. Les hôpitaux publics dans les zones urbaines et leurs homologues des zones rurales, appelés centres médicaux primaires, fournissent gratuitement la plupart des médicaments aux patients en consultation externe. Seulement la moitié des 8000 hôpitaux que compte l'Inde appartiennent à l'Etat¹²⁴.

Alors que la moyenne mondiale est de 1,2 médecin pour 1000 personnes, l'Inde n'en compte que 0,6 et chaque année, environ 70% des médecins formés dans le pays sont recrutés par le secteur privé, secteur non réglementé, présent dans les zones semi-urbaines et urbaines du pays¹²⁵.

Les différents systèmes d'assurance maladie existants en Inde sont les suivants :

- Les systèmes communautaires qui touchent 50 millions de personnes et qui reposent sur une couverture maladie restreinte aux traitements considérés comme essentiels et sur le pouvoir d'achat des personnes concernées.
- Le système d'assurance-santé privées.
- Le système d'assurance sociale qui ne concerne que les employés non saisonniers des sociétés de plus de 20 personnes et dont le salaire est inférieur à 6500 roupies indiennes. Ce système repose sur une retenue de 6% du salaire.
- Certains employeurs permettent l'accès gratuit aux soins ou le remboursement des frais médicaux à leurs employés.
- Enfin il existe depuis 2003 un régime universel d'assurance maladie pour les familles pauvres. Le coût de la couverture par jour dépend du nombre de personnes d'une même famille qui en bénéficie : 1 roupie indienne pour une personne ; 1,50 roupie indienne pour cinq personnes et 2 roupies indiennes pour sept personnes. Pour les familles dont le revenu est inférieur au seuil de pauvreté, le gouvernement subventionne leur cotisation pour un montant total de 100 roupies indiennes par famille et par année.¹²⁶

Un sondage récent a révélé que 70 % des Indiens interrogés n’avaient aucune assurance maladie. Donc en cas d’hospitalisation, ces personnes doivent vendre leurs biens ou faire un emprunt pour payer les frais médicaux. De plus, ces patients doivent souvent assumer en partie ou en totalité les frais médicaux de leur famille : conjoint, enfant, parent et, dans un tiers des cas, de leurs frères et sœurs.

La spécificité médicale de l’Inde est la cohabitation de différents types de médecines :

- la médecine occidentale allopathique que l’on retrouve principalement dans les zones urbaines et qui n’est accessible que pour environ 25 % de la population,
- les médecines traditionnelles reconnues depuis 1973 par le gouvernement et qui sont les médecines Unani et Siddha, l’Ayurveda, l’homéopathie, la naturopathie et le yoga¹²⁷. Ces médecines peuvent être utilisées en parallèle de la médecine allopathique ou seules¹²⁸. Leur développement et leur utilisation dans le sud du pays sont encouragés par l’OMS afin de permettre une amélioration de l’accès de la population à un système de santé¹²⁷. En effet, les deux tiers des hôpitaux et centre de santé indiens se situent dans les zones urbanisées au nord du pays.¹²⁹

2.2 Les essais cliniques en Inde

2.2.1 La réglementation des essais cliniques

Pour réaliser des essais cliniques, le demandeur doit suivre les réglementations nationales s’y référant qui sont présentées dans le tableau 17.

Tableau 17 Base légale des essais cliniques en Inde¹³⁰

| Textes réglementaires | Réglementation concernant |
|--|--|
| La version en vigueur de Drugs and Cosmetic Rules : Schedule Y | Ligne de conduite et requis concernant les essais cliniques pour l’import, la production et la production d’un nouveau produit. |
| Ligne de conduite pour les Bonnes Pratiques Cliniques | Ligne de conduite opérationnelle pour les standards éthiques et scientifiques pour le plan du protocole de l’essai incluant la réalisation et l’enregistrement. |
| Ethical guideline for biomedical Research on Human Subject | Ligne de conduite basée sur la Déclaration d’Helsinki et sur les Bonnes Pratiques Cliniques émises par l’OMS et par ICH qui doit être suivie pour toutes les recherches biomédicales et pendant toutes les phases. |

Si le produit étudié est considéré comme un produit biologique, s’ajoute le texte suivant « *Guidance for Industry on Submission of Clinical trial Application for evaluating Safety and efficacy* »¹³⁰. Cette ligne de conduite couvre tout ce qui a trait au produit biologique de la soumission de la demande de l’essai clinique à la préparation des informations concernant la qualité lors de la demande d’AMM¹³¹

Pour les produits ou vaccins recombinants, s'ajoutera la ligne de conduite intitulée « *Guideline for generating preclinical and clinical data for r-DNA based vaccines, diagnostic and other biologicals* »¹³⁰.

D'un point de vue éthique, l'Inde reconnaît les lignes directrices ICH E6 et E2A concernant les Bonnes Pratiques Cliniques et le management des données de sécurité cliniques ainsi que la déclaration d'Helsinki.¹³²

2.2.2 Organisation réglementaire de la santé en Inde

L'autorité de santé en Inde, dénommée Organisation Indienne de Contrôle des Médicaments (CDSCO), est sous la responsabilité du Ministère de la Santé et du Bien-Etre de la Famille. Au sein de cette organisation se trouve le Drug Control General India, instance qui est chargée des essais cliniques dans le pays. De nombreuses instances gouvernementales ainsi que des comités d'experts sont aussi impliqués dans la réglementation des essais cliniques en fonction de leurs compétences. Leurs différentes fonctions sont décrites dans le tableau 18:

Tableau 18 Instances réglementaires impliquées dans les processus relatifs à la recherche clinique en Inde¹³¹

| Abréviation | Instances réglementaires | Fonction |
|-------------|--|---|
| DCGI | Drug Control General India | Instance réglementaire du gouvernement indien qui surveille les essais cliniques dans le pays. |
| ICMR | India Council of medical research | Organisme qui formule, coordonne et promeut la recherche biomédicale. |
| GEAC | Genetic engineering approval committee | Comité constitué d'experts dans le domaine du génie génétique et de la biologie moléculaire. Tous les essais cliniques impliquant l'utilisation de produits de biotechnologie seront transmis par le DCGI à ce comité pour obtenir ses recommandations. |
| DBT | Department of Biotechnology | Département qui surveille le développement de la biologie moderne et la biotechnologie en Inde. |
| AERB | Atomic Energy Review Board | Autorité en charge du versant réglementaire lors de l'approbation des nouveaux types d'équipement radioactif et pour l'enregistrement/mise en marche/inspection/déclassement de ces mêmes équipements. |
| BARC | Baba Atomic Research Centre | Surveille et approuve tous les projets liés à la radioactivité en Inde. Le DCGI attribue tous les essais cliniques qui impliquent l'utilisation de produits radiopharmaceutiques à BARC pour connaître son avis en tant qu'expert. |
| DCC | Durg Consultative Committee | Fournit des conseils techniques au CDSCO. |
| CDL | Central Drug Laboratory | Laboratoire de contrôle de la qualité des médicaments. |
| CLAA | Central license Approving Authority | Département du CDSCO responsable de la publication des « certificats de non-objection ». |
| DTAB | Drugs Technical Advisory Board | Fournit des conseils techniques au CDSCO. |

2.2.3 Mise en place et réalisation des essais cliniques

Un essai clinique ne peut commencer en Inde qu'après l'approbation de la recherche par le Drug Controller General of India (DGCI) par l'obtention du certificat de non-objection (NOC). Ce même certificat n'est émis qu'après l'approbation de cette même recherche par un comité d'éthique. Si l'on veut importer des produits, une licence d'importation appelée « Clinical trial License » devra aussi être obtenue auprès du DGCI. Cette licence ne sera valable qu'une année et pour des produits et des quantités déterminées¹³³. La mise en place et la réalisation de l'essai clinique sont présentées dans le diagramme de la figure 22.

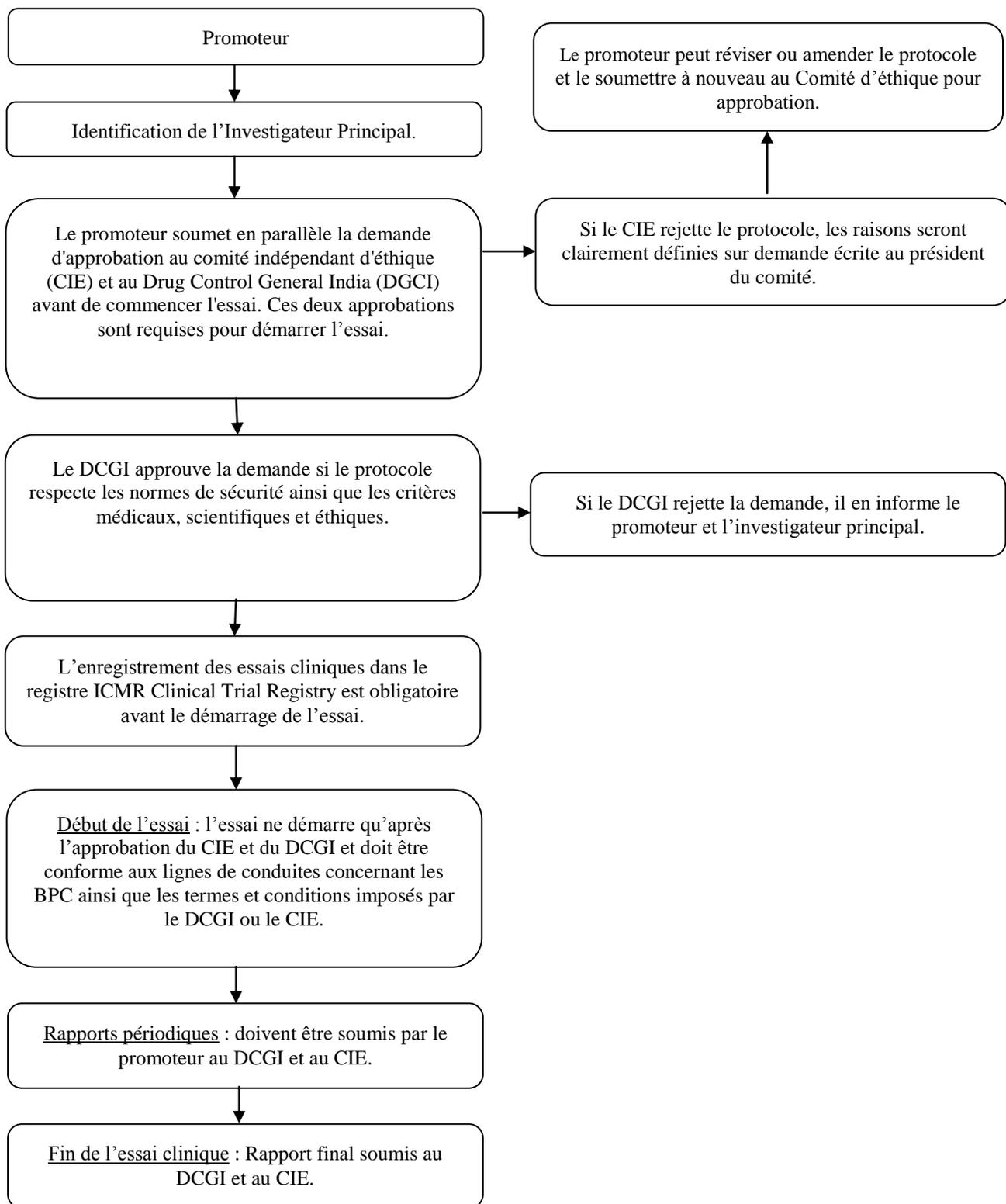


Figure 22 Mise en place et réalisation des essais cliniques en Inde¹³⁴

CIE : Comité Indépendant d'Éthique

DCGI : Drug Control General India

2.2.4 Délais d'approbation

Il est important de bien préparer la documentation avant de la soumettre aux différentes instances réglementaires car, dans le cas où les documents sont conformes à ceux attendus, ce processus d'approbation peut être clos en 14 semaines. Dans le cas où les documents soumis ne sont pas conformes, des délais supplémentaires peuvent aller jusqu'à 45 jours et retardent donc le démarrage de l'étude clinique. Les différents délais réglementaires en fonction des instances réglementaires impliquées sont détaillés dans le tableau 19.

Tableau 19 Délais d'approbation réglementaire des essais cliniques en Inde ¹³¹

| Instances réglementaires | Type d'approbation | Délai |
|--|--|--|
| DCGI | Approbation pour la réalisation d'essais cliniques (pour toutes les phases cliniques) | Première réponse ou approbation dans les 45 jours ouvrables |
| | Approbation pour la réalisation d'étude de bioéquivalence pour l'export | 28 jours ouvrables |
| IEC/IRB | Approbation pour les différents sites de l'étude | 4 à 6 semaines (l'approbation peut être menée parallèlement aux autres demandes d'approbation) |
| DGCI | Autorisation pour l'import des fournitures | 2 semaines |
| Total (processus en parallèle) | - | 14 semaines |
| Tout dossier envoyé auprès d'une autre instance réglementaire ou d'un comité d'experts | Demande d'opinion pour les produits recombinants, radiopharmaceutiques, cellules souches, etc. | 12 à 14 semaines additionnelles |

2.2.5 Essais cliniques multicentriques internationaux

¹³⁴

En Inde, les essais cliniques multicentriques internationaux sont classés en deux catégories (A et B) pour leur processus d'approbation.

- La catégorie A représente les essais cliniques dont le protocole a été approuvé dans un pays développé reconnu pour son expertise. Si ce protocole a déjà été approuvé dans un tel pays, cela signifie qu'il est conforme aux requis réglementaires complexes de ces pays. Le délai d'approbation de la recherche sera alors assez court, de 2 à 4 semaines ¹³⁵.
- La catégorie B concerne toutes les demandes d'essais clinique qui ne sont pas classées dans la catégorie A. Le délai d'approbation de la recherche sera alors plus long, de l'ordre de 8 à 12 semaines ¹³⁵.

Pour les études post-commercialisation (phase IV) menées en Inde, la catégorie A correspondra aux produits commercialisés en Inde et la catégorie B aux produits non commercialisés.

2.2.6 Registre des essais cliniques¹³⁴

L'enregistrement des essais cliniques démarrés en Inde après le 15 juin 2009 est obligatoire. Cet enregistrement doit être fait par le responsable de la recherche avant l'inclusion du premier patient dans le registre indien des essais cliniques (ICMR), registre accessible sur internet. Les données concernant l'essai qui y sont enregistrées sont publiques et comprennent les informations de base requises par l'ICTRP de l'OMS.

2.3 Les avantages de l'Inde¹³⁶

Population

- *Fort taux d'inclusion des patients*

La population indienne est une population hétérogène d'un point de vue génétique¹³⁷ et le recrutement des patients y est de 5 à 10 fois plus rapide qu'aux Etats-Unis.

- *Maladies*

En Inde, se côtoient aussi bien des patients naïfs de tout traitement que des patients souffrant de maladies caractéristiques des pays développés (hépatite B, cancers, pneumonies multirésistantes, diabète, VIH). La compagnie *Igate clinical research international* a estimé que l'Inde compte :

- 34 millions de diabétiques
 - de 8 à 10 millions de patients atteint par le VIH
 - 40 millions d'asthmatiques
 - 3 millions de personnes souffrant d'un cancer
 - et 8 millions d'indiens souffrant d'épilepsie.
- *Ressources humaines*

Avec sa population de scientifiques estimée entre 3 et 4 millions, dont la majorité parle anglais et est formée à l'informatique, l'Inde se place derrière les Etats-Unis pour le plus grand nombre de scientifiques. De plus, on notera que ce personnel médical est motivé, qualifié (nombreux sont ceux qui ont travaillé aux Etats-Unis ou au Royaume-Uni) et travaille pour une rémunération moins élevée que celle de leurs homologues des pays développés.¹³⁷

Infrastructure

Les hôpitaux en Inde sont adaptés à la réalisation d'essais cliniques car ils possèdent les équipement requis par l'état de l'art de la médecine à l'instar du Tata Memorial Hospital à Mumbai, hôpital spécialisé dans l'oncologie qui reçoit chaque année 25000 patients, délivre 5000 traitements de radiothérapie et de chimiothérapie et pratique plus de 10000 opérations.

Réglementaire

Les études cliniques réalisées en Inde sont conformes à la ligne directrice sur les Bonnes Pratiques Cliniques émise par ICH et les données cliniques en résultant sont acceptées comme données cliniques d'études pivots par les différentes autorités de santé dans le monde.

Coûts raisonnables

A l'instar de tous les pays émergents, l'Inde offre des coûts raisonnables et inférieurs à ceux des pays développés. On citera notamment comme prix raisonnable celui de l'hospitalisation, du transport (car les sites sont concentrés géographiquement), des investigateurs et des services de support.

3 Comparaison des motivations des patients indiens et brésiliens pour participer à un essai clinique¹³⁸

Les essais cliniques se sont globalisés et ont traversé les frontières pour de multiples raisons dont les principales ont été présentées dans la première partie. Chaque pays émergent ou en développement a ses propres caractéristiques qui représentent des avantages ou des inconvénients pour les compagnies pharmaceutiques comme nous l'avons vu avec le Brésil et l'Inde. Nous avons choisi de ne pas développer les inconvénients de ces deux pays pour plusieurs raisons : tout d'abord, de nombreuses sources valorisent les essais cliniques dans ces deux pays mais peu pointent les désavantages ou le font de manière incomplète ou subjective. De plus, il ne faut pas oublier que l'environnement, notamment réglementaire, évolue rapidement dans ces pays. Ainsi, ce qui était hier considéré comme un désavantage peut avoir été modifié et être devenu le principal avantage du pays aujourd'hui. Enfin, chaque recherche biomédicale est unique. Il est donc très difficile de généraliser leurs requis et d'identifier les éléments positifs ou négatifs pour chaque recherche réalisée dans ces pays.

Pourtant, malgré toutes ces différences de par le monde, le dénominateur commun à toutes ces recherches est le besoin de sujets humains. Dans un but de meilleure compréhension et d'amélioration de la recherche clinique, il est important (et encore assez peu pris en compte) de comprendre les motivations des sujets à participer aux essais cliniques. En effet, un patient est un être humain, peu importe sa localisation géographique, ses motivations lui sont propres et dépendent de son environnement et de sa culture. Ainsi, il est important de bien comprendre les motivations de chacun afin de répondre aux mieux à ses attentes.

Zammar et son équipe ont mené une méta-analyse sur la motivation des patients brésiliens à participer à une étude clinique et ont comparé les résultats aux résultats obtenus précédemment lors d'une même analyse menées réalisées auprès des patients indiens¹³⁸.

Les résultats des méta-analyses réalisées auprès de sujets indiens et brésiliens concernant les facteurs de motivation et les barrières à la participation à un essai cliniques sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20 Comparaison des facteurs de motivation et des barrières à la participation à un essai clinique des sujets indiens et brésiliens¹³⁸

| | Brésiliens (%) | Indiens (%) |
|--|----------------|-------------|
| Facteurs de motivation | | |
| Bénéfice pour sa santé d'un point de vue personnel | 30 | 48 |
| Altruisme | 55 | 43 |
| Commodité | 11 | - |
| Dédommagement | 6 | 31 |
| Confiance dans le médecin | - | 8 |
| Barrières | | |
| Peur des effets indésirables | 12 | 27 |
| Inconfort | 2 | 11 |
| Méfiance | 6 | 26 |
| Manque de connaissance | 4 | - |
| Perte de confidentialité | - | 17 |
| Dépendance | - | 19 |
| Langue | - | 1 |

L'altruisme, cité par 55 % des patients brésiliens et 43% des patients indiens, est une raison planétaire puisqu'on le retrouve aussi cité dans les études menées dans les pays développés.^{139, 140, 141}

Bien que les patients soient originaires de pays émergents, l'attrait pécuniaire varie d'une population à l'autre : en Inde ce sera le troisième facteur favorisant avec un pourcentage 5 fois supérieur à celui des patients brésiliens. Cela montre bien que l'indemnisation des patients peut avoir une influence forte dans une population, alors qu'elle sera très faible dans une autre.

L'un des points importants à souligner dans cette étude est la motivation que représente le bénéfice pour la santé des patients. Cette motivation est typique des pays émergents et est plus importante chez les patients indiens que chez les patients brésiliens. On peut expliquer ce fait par le système de santé qu'offre chacun des deux pays. En effet, au Brésil, le Système Unifié de Santé permet à chacun d'accéder à des soins médicaux gratuitement, ce qui n'est pas le cas en Inde où le système de santé rend les soins médicaux difficiles d'accès, notamment en zones rurales.

En conclusion, il est très important de bien connaître la population et ses attentes. Par exemple au Brésil, pour inciter les patients à participer à un essai clinique il vaudra mieux mettre en avant le côté altruiste de la recherche plutôt que l'aspect financier. De plus, comme la peur des effets indésirables y est une barrière forte, il sera très important de bien expliquer les effets indésirables possibles afin de diminuer cette peur et ainsi d'abaisser la barrière à la participation qu'elle représente.

THESE SOUTENUE PAR : Clarisse LAMY

**TITRE :
LES ESSAIS CLINIQUES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT ET EMERGENTS**

CONCLUSION

Ce présent document a pour but de présenter une vision objective des essais cliniques dans les pays en développement ou émergents, phénomène en pleine expansion.

Cette recherche clinique a des points positifs et négatifs. En effet, elle représente de nombreux avantages autant pour les compagnies pharmaceutiques qui réduisent leurs différents coûts, pour les professionnels de santé qui ont accès à une médecine de pointe et pour les patients qui bénéficient ainsi gratuitement d'un suivi médical et d'un traitement adapté à leur pathologie.

Cependant, la recherche clinique réalisée sur des maladies ubiquistes dans les pays en développement ou émergents sous l'impulsion de commanditaires (principalement l'industrie pharmaceutique) provenant des pays développés soulève de nombreuses questions, notamment d'ordre éthique.

Une bonne connaissance du pays, de ses us et coutumes et de sa réglementation relative aux essais cliniques est importante afin d'éviter tout retard dans la mise en place de la recherche, mais aussi afin d'éviter toute situation éthiquement ou culturellement immorale.

L'opinion publique a une mauvaise opinion de ce type de recherche clinique car elle considère les commanditaires de ces essais cliniques comme des « chasseurs de corps » ; malheureusement des essais non éthiques ont déjà été menés à de nombreuses reprises, donnant ainsi raison à leurs réfractaires. La transparence dans la réalisation de la recherche envers la population dans laquelle l'essai est réalisé mais aussi envers celle qui représente le marché cible du médicament est donc primordiale.

Les pays en développement et émergents ont compris l'intérêt qu'ils suscitaient dans ce domaine et développent donc leurs infrastructures pour les rendre adaptées à la recherche clinique ; ils incitent aussi l'industrie pharmaceutique à réaliser des essais dans leur pays grâce à une réglementation plus souple que celle des pays développés.

En conclusion, mettre en place une étude clinique dans un environnement culturellement et géographiquement différent doit être mûrement réfléchi et sa préparation en amont est essentielle afin d'identifier et de prendre en compte le rapport avantages/inconvénients que représente une telle action. Le plus grand risque de ce type d'essai clinique est que les données cliniques qui en résultent ne soient pas acceptées dans les dossiers de demande d'AMM par les Autorités de Santé des pays développés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

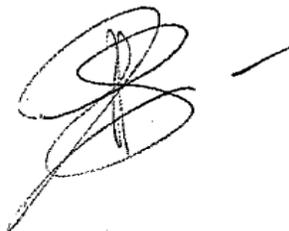
Grenoble, le 18/5/2012

LE DOYEN

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'C. RIBUOT', written over a faint horizontal line.

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. GRILLOT', written over a faint horizontal line.

Professeur Renée Grillot

REFERENCES

¹ Glancszpigel, Diego. Key Strategies for Planning and Executing Successful Global Clinical Trials. *The Business Magazine of Pharma* [online]. 2009, vol.10. (Consulté le 23 octobre 2011). Adresse URL : <http://www.pharmexec.com/pharmexec/article/articleDetail.jsp?id=636935&sk=&date=&pageID=3>

² Vray, Muriel, Simon, François, Bompard ,François et les participants de la table ronde n°2 DEE Giens XXII. Recommandations pour la recherche clinique dans les pays en développement. *Thérapie*.2007, 62 (3) : 217-22.

³ EUR-LEX L'ACCÈS AU DROIT DE L'UNION EUROPÉENNE. (Consulté le 23 octobre 2011). *Directive 2001/20/CE*, [en ligne]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>

⁴ LEGIFRANCE. (Consulté le 13 mai 2012). *Code de la santé publique Article R1121-1*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F4270DD86AB7048DE08522DB3C1C8B9A.tpdjo08v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006190943&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120513

⁵ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Système d'enregistrement international des essais cliniques*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/ictrp/fr/>

⁶ COMMISSION EUROPEENNE. (Consulté le 30 octobre 2011). *Aspects éthique de la recherche clinique dans les pays en développement*, [en ligne]. Adresse URL : http://ec.europa.eu/archives/european_group_ethics/docs/avis17_fr.pdf

⁷ LA BANQUE MONDIALE. (Consulté le 30 décembre 2011). *Classification des pays*, [en ligne]. Adresse URL : <http://donnees.banquemondiale.org/a-propos/classification-pays>

⁸ HUMAN DEVELOPMENT REPORT. (Consulté le 30 décembre 2011). *Human Development Report 2011 Sustainability and Equity: A Better Future for All*, [en ligne]. Adresse URL : <http://hdr.undp.org/en/reports/global/hdr2011/download/>

⁹ MSCI. (Consulté le 29 décembre 2011). *Economic Map of the World: Emerging Markets and Developed Markets as of June 2006*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.msclub.com/products/indices/licd/em.html>

¹⁰ Eudarc, A., Managing Clinical Logistics for Clinical trials in Emerging Markets, *JCS*, 2008; p.56-60

¹¹ EphMRA. (Consulté le 26 octobre 2011). *Pharmerging Markets: Chasing Future Growth Opportunity*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ephmra.org/PDF/EphMRA%202011%20Conference%20-%20Parallel%20Session%201%20Harrison%2028th%20June%202011%20v2.pdf>

¹² INTERNATIONAL MONETARY FUND. FMI. (Consulté le 29 décembre 2011). *World Economic Outlook Database april 2010*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/index.aspx>

¹³ IMSHEALTH. (Consulté le 27 octobre 2011). *IMS Announces 17 Countries Now Rank as High-Growth 'Pharmerging' Markets; Forecast to Contribute Nearly Half of Industry Growth by 2013*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=01624605b5367210VgnVCM10000ed152ca2RCRD&vgnnextfmt=default>

¹⁴ IMS HEALTH. (Consulté le 27 octobre 2011). *Pharmerging shake-up: new imperatives in a re-defined world*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/IMS%20Institute/Documents/Pharmerging_Shakeup.pdf

¹⁵ GOLDMAN SACHS. (Consulté le 27 octobre 2011). *Building Better Global Economic BRICs*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.goldmansachs.com/our-thinking/brics/brics-reports-pdfs/build-better-brics.pdf>

¹⁶ AGENCE EUROPEENNE POUR L'EVALUATION DES MEDICAMENTS. EMA (European Medicines Agency). (Consulté le 21 octobre 2011). *Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMA*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf

¹⁷ Kalberg, J.PE., Responding to Emerging queries on the legitimacy and Validity of Globalization of Clinical Trials, *Clinical Trial Magnifier*. 2009; 2(3) : 140-52

¹⁸ INSTITUTE FOR BUSINESS VALUE. IBM. (Consulté le 23 janvier 2012). *Pharma's new worldview: Transforming R&D through emerging markets*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www-935.ibm.com/services/us/gbs/bus/pdf/g510-6315-pharma-world-view.pdf>

- ¹⁹ Glickman, Seth W., McHutchison, John G., Peterson, Eric D. *et al.* Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med.* 2009; 360 : 816-23
- ²⁰ ATKEARNEY. (Consulté le 25 octobre 2011). *Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.atkearney.com/index.php/Publications/make-your-move.html>
- ²¹ HEALTH CARE CONFERENCE ADMINISTRATOR. (Consulté le 26 octobre 2011). *Le Marché Pharmaceutique dans le Monde et en France : Bilan 2010 et Perspective*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ehcca.com/presentations/intpharmacon5/danielfy_1.pdf
- ²² Garnier, JP. Rebuilding the R&D engine in big pharma. *Harv Bus Rev.* 2008; 86(5): 68-70, 72-6, 128.
- ²³ Mathis, Georg. Clinical Trials in Rapidly Developing Economies – What to Look for, What to Prepare for. *JCS*, 2009 : 44-5.
- ²⁴ Lassale, Catherine, Sibenaler, Claire, Béhier, Jehan-Michel, Plétan, Yannick, Courcier, Soizic. La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem. *Thérapie.* 2008; 63 (5): 345-57.
- ²⁵ King, J. Ten Ways to faster and easier patient recruitment. *R&D Directions*, 2004; 10(4) : 34-46
- ²⁶ NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. (Consulté le 21 octobre.2011). *Pays en développement: l'Éthique de la recherche dans le domaine des soins de santé*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/Ethics%20of%20research%20related%20to%20healthcare%20in%20developing%20countries%20French.pdf>
- ²⁷ Politis Virk, Karen, Kermani, Faiz. Language & Culture in Global Clinical Trials. *Applied clinical trials*[online]. 2011. (Consulté le 30 octobre 2011). Adresse URL : <http://www.appliedclinicaltrials.com/appliedclinicaltrials/CRO%2FSponsor/Language-amp-Culture-in-Global-Clinical-Trials/ArticleStandard/Article/detail/726499>
- ²⁸ Karim, Salim S. Abdool. Globalization, Ethics, and AIDS Vaccines. *Science*, 2000,288 (5474) : 2129.

²⁹ Küçükdeveci, AA., Sahin, H., Ataman, S., Griffiths, B., Tennant, A. Issues in Cross-Cultural Validity: Example From the Adaptation, Reliability, and Validity Testing of a Turkish Version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004; 51(1) : 14-9.

³⁰ SERVICE DE RENSEIGNEMENTS AMERICAIN. CIA (Central Intelligence Agency). (Consulté le 12 janvier 2012). *The World Factbook Percent population over 15 able to read and write*, [en ligne]. Adresse URL :

<https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2103.html>

³¹ Im, EO., Liu, Y., Kim, YH., Chee, W. Asian American Cancer Patients Pain Experience. *Cancer Nurs*. 2008; 31(3) : E17-23.

³² Padhi K., Agricultural Labor in India: A Close Look. *Orissa Review*, 2007 : 23-8.

³³ Rajadhyaksha, V., Conducting Feasibilities in Clinical Trials : an investment to ensure a good study, *Perspect Clin Res*. 2010; 1(3) : 106-9.

³⁴ Cohen, J., Identifying and Reducing Site initiation Delays in Multinational Clinical Trials, *GOR*, 2006; 8 (4) : 38-43

³⁵ Varawalla N.Y., Jain R., Stern D. Effective Utilisation of India for Global Clinical Trials. *Journal for Clinical Studies* [online]. 2011, vol. 3, pp.30-34. (Consulté le 30 décembre 2011). Adresse URL :

<http://www.eccro.com/pdf/ECCRO%20JCS%20India%20Article%20March%202011.pdf>

³⁶ Rees Helen. Clinical Trials and Regulatory Issues in Developing Countries. *AIDS* [online] 2001, vol.15, p. S66-S68. Adresse URL :

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/02001/Clinical_Trials_and_Regulatory_Issues_in.97.aspx

³⁷ IDRAC. (Consulté le 4 janvier 2012). *Clinical Trial Application and Ethics Committee Expected Authority Review Times*, [en ligne]. Adresse URL :

<http://www.idrac.com/viewing.asp?ref=GM00096695>

³⁸ Hyder, AA., Wali, SA., Khan, AN., Teoh, NB., Kass, NE., Dawson, L. Ethical review of research: a perspective from developing country researchers. *J Med Ethics*, 2004; 30(1) : 68-72.

- ³⁹ Zhang, D., Yin, P., Freemantle, N., Jordan, R., Zhong, N., Cheng, KK. An assessment of the quality of randomized controlled trials conducted in China. *Trials*, 2008; 9 : 22.
- ⁴⁰ Emanuel, EJ., Wendler, D., Grady, C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000 May; 283(20) : 2701-11.
- ⁴¹ Emanuel, EJ., Wendler, D., Killen, J., Grady, C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis*. 2004; 189(5) : 930-7.
- ⁴² Schipper Irene.(Consulté le 20 octobre 2011) *Clinical Trials in Developing Countries How to protect people against unethical practices?* [en ligne]. Adresse URL http://somo.nl/publications-en/Publication_3035/?searchterm=how%20to%20protect%20people
- ⁴³ Goussard, C. Ethique dans les essais cliniques Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique, *M/S*, 2007 ; 23(8-9) : 777-81.
- ⁴⁴ Bayle F., *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.
- ⁴⁵ FONDS DE RECHERCHE SANTE QUEBEC. (Consulté le 20 octobre 2011). *Le Code de Nuremberg – 1947*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf
- ⁴⁶ ASSOCIATION TUNISIENNE DE DROIT DE LA SANTE. (Consulté le 22 octobre 2011). *Clinical trials on human beings: ethics “requirements” and available framework*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.atds.org.tn/Clinical_trials_DerniereVersion.pdf
- ⁴⁷ ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE. WMA (World Medical Association). (Consulté le 20 octobre 2011). *Déclaration d'Helsinki*, [en ligne]. Adresse URL <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/>
- ⁴⁸ TBETHICS. (Consulté le 20 octobre 2011). *Déclaration de Manille*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.tbethics.org/Textes/Declaration_de_Manille-VF.pdf
- ⁴⁹ Ezekiel J. Emanuel, Robert A. Crouch, John D. Arras, Jonathan D. Moreno, Christine Grady. *Ethical and regulatory aspect of clinical research : reading and commentary*, The Johns Hopkins University Press, 2003.

⁵⁰ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 21 janvier 2012). *Comité OMS d'experts sur la sélection et l'utilisation des médicaments essentiels - OMS, série de rapports techniques, No. 850, Annexe 3 (Lignes directrices relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments) - Sixième rapport*, [en ligne]. Adresse URL : <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2957f/1.html>

⁵¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 22 janvier 2012). *Médicaments essentiels: Le point No. 030*, [en ligne]. Adresse URL : <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh3008f/4.html>

⁵² INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH. (Consulté le 21 janvier 2012). *Guideline for Good Clinical Practice*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf

⁵³ HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE. (Consulté le 23 octobre 2011). *Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005*, [en ligne]. Adresse URL : http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/1_09120050409fr00130019.pdf

⁵⁴ EUR-LEX L'ACCÈS AU DROIT DE L'UNION EUROPÉENNE. (Consulté le 23 octobre 2011). *Règlement (Ce) No 726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 Mars 2004*, [en ligne]. Adresse URL : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>

⁵⁵ AGENCE EUROPEENNE POUR L'EVALUATION DES MEDICAMENTS. EMA (European Medicines Agency). (Consulté le 21 octobre 2011). *Draft reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing-authorisation applications to the EMA*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106446.pdf

⁵⁶ AGENCE EUROPEENNE POUR L'EVALUATION DES MEDICAMENTS. EMA (European Medicines Agency). (Consulté le 21 octobre 2011). *Good-clinical-practice compliance*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268ad&jsenabled=true

⁵⁷ AGENCE EUROPEENNE POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS. EMA (European Medicines Agency). (Consulté le 21 octobre 2011). *EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016817.pdf

⁵⁸ AGENCE EUROPEENNE POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS EMA (European Medicines Agency). (Consulté le 21 octobre 2011). *Reflection paper on ethical and GCP aspects of clinical trials of medicinal products for human use conducted in third countries and submitted in marketing authorisation applications to the EMA*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/06/WC500091530.pdf

⁵⁹ SOMO. (Consulté le 15 octobre 2011). *Ethics for Drug Testing in Low and Middle Income Countries: Considerations for European Market Authorisation*, [en ligne]. Adresse URL : http://somo.nl/html/paginas/pdf/Ethics_for_Drug_Testing_feb08_NL.pdf

⁶⁰ EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. EORTC. (Consulté le 15 octobre 2011). *European Commission-European Medicines Agency Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.eortc.be/services/doc/EUCTD/EC-EMEA_report_CT_20071003.pdf

⁶¹ Tomossy, George F., Ford, Jolyon. Globalization and clinical trials : Compensating subjects from developing countries. *Globalisation and Health Challenges for Health Law and Bioethics*, 2003; 30(4) : 27-45

⁶² Marshall, Patricia A. (Consulté le 17 octobre 2011). *Ethical challenges in study design and informed consent for health research in resource-poor settings*. [en ligne]. Adresse URL : http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563383_eng.pdf

⁶³ EUROPEAN AND DEVELOPING COUNTRIES CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. EDCTP. (Consulté le 21 octobre 2011). *About EDCTP*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.edctp.org/About-EDCTP.2.0.html>

⁶⁴ EUROPEAN AND DEVELOPING COUNTRIES CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP. EDCTP. (Consulté le 21 octobre 2011). *The Organisation*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.edctp.org/The_Organisation.724.0.html

⁶⁵ CONFEDERATION SUISSE. (Consulté le 21 octobre 2011). *Accord entre le Conseil fédéral suisse et le GEIE EDCTP concernant l'association au partenariat des pays européens et en développement pour les essais cliniques*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.admin.ch/ch/f/rs/i4/0.420.518.22.fr.pdf>

⁶⁶ Hirsch E, Hirsch F, *Éthique de la recherche et des soins dans les pays en développement*, Éditions Vuibert, Collection Espace éthique, Paris, 2005.

⁶⁷ CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MÉDICALES CIOMS (Council For International Organizations Of Medical Sciences). (Consulté le 23 janvier 2012). *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.cioms.ch/publications/guidelines/french_text.htm

⁶⁸ Béréterbide, F., Hirsch, F., Essais cliniques dans les pays en développement : qui doit « dire » l'éthique ? *Bull Soc Pathol Exot*, 2008 ; 101(2) : 102-5

⁶⁹ Weijer, C., Emanuel, EJ. Ethics. Protecting communities in biomedical research. *Science* 2000; 289(5482) : 1142-44.

⁷⁰ Ijsselmuiden, CB., Faden, RR. Research and informed consent in Africa: another look. *N Engl J Med*. 1992; 326(12) : 830-3.

⁷¹ Karim QA, Karim SSA, Coovadia HM, Susser M. Informed consent for HIV testing in a South African hospital: is it truly informed and truly voluntary? *Am J Pub Health* 1998; 88(4) : 637-40.

⁷² VOISIN CONSULTING. (Consulté le 23 octobre 2011). *The Case for Globalization: Ethical and Business Considerations in Clinical Research*, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.voiconsulting.com/sites/default/files/publication-popups/Clinical%20Trials%20Globalization%20-%20ACRO.pdf>

⁷³ Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. Ethics: Fair benefits for research in developing countries. *Science* 2002; 298(5601) : 2133-4.

⁷⁴ Bankowski, Z., Levine, R. J., *Ethics and Research on Human Subjects. International Guidelines*, Genève, CIOMS, 1993

⁷⁵ Wendler D, Rackoff J. Informed consent and respecting individual autonomy: what's a signature got to do with it? *IRB Ethics and Human Research*, 2001; 23(3) : 1-4.

- ⁷⁶ White, MT. Guidelines for IRB review of international collaborative medical research: a proposal. *J Law Med Ethics*. 1999; 27(1) : 87-94.
- ⁷⁷ Petryna, Adriana. When Experiments travel : Clinical trials and the global search for human subjects. *BJS, Journal of Clinical Research Best Practices*, 2011; 7(2).
- ⁷⁸ Sim, I., Detmer, DE. , Beyond trial registration : a global trial bank for clinical trials reporting. *PLoS Med*, 2005, 2(11): e365.
- ⁷⁹ Dyer, Owen, GlaxoSmithKline faces US lawsuit over concealment of trial results. *BMJ*, 2004;328 : 1395.
- ⁸⁰ Topol, Eric J. Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA M.D. *N Engl J Med*, 2004; 351 : 1707-9.
- ⁸¹ Pintard, Caroline. Scandale du Vioxx : Merck s'apprête à payer. *Le Figaro* [online]. 2008. (Consulté le 20 octobre 2011). Adresse URL : <http://www.lefigaro.fr/societes-etrangeres/2008/07/17/04011-20080717ARTFIG00432-scandale-du-vioxx-merck-s-apprete-a-payer-.php>
- ⁸² Essais cliniques en France : trop de résultats non publiés , Editorial, *Revue Prescrire*, 2006; 26(274) : 533-4.
- ⁸³ Decullier, Evelyne, Lhéritier, Véronique, Chapuis, François. Fate of biomedical research protocols and publication bias in France : retrospective cohort study” *BMJ* 2005; 331(7507) : 19-22.
- ⁸⁴ Turner, EH., Matthews, AM., Linardatos, E., Tell, RA., Rosenthal, R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 2008; 358 : 252-60
- ⁸⁵ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Système d'enregistrement international des essais cliniques*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/ictrp/fr/>
- ⁸⁶ Grobler, Liesl, Siegfried, Nandi, Askie, Lisa, Hooft, Lotty, Tharyan, Prathap, Antes, Gerd. National and Multinational prospective trial registers, Comment, *The Lancet*, 2008, 372(9645) : 201-2

⁸⁷ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Resolutions et Decisions WHA 58.34*, [en ligne]. Adresse URL : http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_34-fr.pdf

⁸⁸ Rège-Walther, Myriam, Burnand, Bernard. Transparence de la recherche clinique Enregistrement des recherches dans des registres publics: point de la situation. *Bulletin des médecins suisses*, 2011; 92: 20

⁸⁹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Système d'enregistrement international des essais cliniques-L'enregistrement des essais*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.who.int/ictrp/trial_reg/fr/index1.html

⁹⁰ De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA *et al.* Clinical Trial registration : a statement from the International Committee of Medical Journal Editors, *Lancet*, 2004; 364(9438) : 911-2.

⁹¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Système d'enregistrement international des essais cliniques-Identification sans ambiguïté*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.who.int/ictrp/unambiguous_identification/fr/

⁹² ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011) *Système d'enregistrement international des essais cliniques-Le Réseau de registres de l'OMS*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/ictrp/network/fr/>

⁹³ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 30 octobre 2011). *Système d'enregistrement international des essais cliniques-Les Registres*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/ictrp/network/partner/fr/index.html>

⁹⁴ DEBATING MATTERS. (Consulté le 28 octobre 2011). *Clinical trials in developing countries are exploitative*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.debattingmatters.com/documents/DM_TopicGuidesClinicalTrials.pdf

⁹⁵ Bindra, Sutinder, Kochhar, Puja. Survey on Perceptions of Indian investigators on research ethics, *Perspect Clin Res.* 2010; 1(3) : 94-7.

⁹⁶ SOMO. (Consulté le 15 octobre 2011). *SOMO briefing paper on ethics in clinical trials #1: Examples of unethical trials*, [en ligne]. Adresse URL : http://somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_nov_2006_NL.pdf

⁹⁷ Annas G.J, Globalized Clinical Trials and Informed Consent. *N Engl J Med*, 2009; 360 : 2050-3.

⁹⁸ OFFICE FOR SCIENCE AND SOCIETY. (Consulté le 15 octobre 2011). *L'affaire Trovan*, [en ligne]. Adresse URL : <http://oss.mcgill.ca/cfranco/trovan.pdf>

⁹⁹ The trial of tenofovir trials, Editorial, *Lancet*, 2005; 365(9465) : 1111.

¹⁰⁰ AMBASSADE DU BRESIL EN FRANCE. (Consulté le 13 janvier 2012). *Géographie*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.bresil.org/index.php?option=com_content&task=category§ionid=4&id=112&Itemid=51&cataff=112

¹⁰¹ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 13 janvier 2012). *Brésil*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/countries/bra/fr/>

¹⁰² OBSERVATOIRE REGIONAL DE LA SANTE DE GUYANE. (Consulté le 9 janvier 2012). *Systèmes de Santé, Guyane française, Brésil, Suriname*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ors-guyane.org/publications/de-2010-a-2015/item/33-syst%C3%A8mes-de-sant%C3%A9>

¹⁰³ Politis Virk, Karen. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil, *Clinical Research and Regulatory Affairs*, [online]. 2010, pp.1–8. (Consulté le 9 janvier 2012). Adresse URL : <http://www.languageconnections.com/descargas/Addressing%20issues%20affecting%20clinical%20trials%20in%20Brazil%20-%20informa.pdf>

¹⁰⁴ IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). (Consulté le 6 janvier 2012). *Censo Demográfico 2010*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ibge.gov.br/home/>

¹⁰⁵ TRESOR DE LA LANGUE FRANÇAISE AU QUEBEC. (Consulté le 29 janvier 2012). *Brésil*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.tlfq.ulaval.ca/axl/amsudant/bresil-1demoling.htm>

¹⁰⁶ AMBASSADE DU BRESIL EN FRANCE. (Consulté le 13 janvier 2012). *Population*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.bresil.org/index.php?option=com_content&task=view&id=59&Itemid=51&cataff=112&cataffb=112

¹⁰⁷ RÉSEAU D'INFORMATION ET DE DOCUMENTATION POUR LE DÉVELOPPEMENT DURABLE ET LA SOLIDARITÉ INTERNATIONALE. RITIMO. (Consulté le 9 janvier 2012). *Le système de santé au Brésil*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ritimo.org/dossiers_pays/ameriques/bresil/bresil_sante.html

¹⁰⁸ Tedesco Silva Jr, H., Felipe, C. R., Abbud-Filho, M., Garcia, V., Medina-Pestana, J. O. The Emerging Role of Brazil in Clinical Trial Conduct for Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2011; 11(7) : 1368–75

¹⁰⁹ Rodrigues, D.G., Kesselring, G. Clinical Trials in Brazil: Facing the Challenges. *Monitor*, 2008 : 75-8.

¹¹⁰ IDRAC. (Consulté le 11 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Clinical Research (Brazil) General Principles*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=26606®ion1=BR&ID2=62136®ion2=IN>

¹¹¹ IDRAC. (Consulté le 11 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Clinical Research (Brazil) Initiation and Conduct of Clinical Trials*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=26775®ion1=BR>

¹¹² ENSAIOS CLINICOS. (Consulté le 2 janvier 2012). *Page d'accueil*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ensaiosclinic.gov.br/>

¹¹³ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. WHO (World Health Organization). (Consulté le 13 janvier 2012). *India*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.who.int/countries/ind/fr/>

¹¹⁴ SERVICE DE RENSEIGNEMENTS AMERICAIN. CIA (Central Intelligence Agency). (Consulté le 12 janvier 2012). *The World Factbook*, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/in.html>

¹¹⁵ SENAT. (Consulté le 15 janvier 2012). *Compte rendu de la visite en Inde d'une délégation du groupe sénatorial FRANCE-INDE du 10 au 20 septembre 2004*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.senat.fr/ga/ga57/ga571.pdf>

¹¹⁶ IDRAC. (Consulté le 4 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Authorities /Organizations (India) Introduction*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=60506®ion1=IN>

¹¹⁷ Andriesen, Simon. Some Language Aspects Of Clinical Trials In India. *JCS*, 2009 : 24-7.

¹¹⁸ UNIVERSITY OF TEXAS LIBRARY. (Consulté le 4 janvier 2012). *Carte de l'Inde*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.lib.utexas.edu/maps/middle_east_and_asia/india_lang_1973.jpg

¹¹⁹ GROUPEMENT D'INTÉRÊT PUBLIC SANTÉ ET PROTECTION SOCIALE INTERNATIONALE. (GIP SPSI). (Consulté le 15 janvier 2012). *Systèmes de santé et de couverture sociale en Inde*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.gipspsi.org/Veille-strategique/Veille-par-pays/Inde/Systemes-de-sante-et-de-couverture-sociale-en-Inde/%28language%29/fr-FR>

¹²⁰ Srivastava, J.S.. Need for ethical oversight of clinical trial in India, *Curr Sci*. 2010; 99 : 1505-7.

¹²¹ ESP'ERRANCE. (Consulté le 15 janvier 2012). *Janodayam*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.esperance.org/index.php/post/2009/07/13/Janodayam>

¹²² FINANCIERE SUN LIFE. (Consulté le 19 janvier 2012). *Les soins de santé - une préoccupation mondiale. Troisième partie : l'Inde*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.sunlife.com/Global/News+and+insights/Insights/Health+care++a+global+concern+Part+3+India?vgnLocale=fr_CA#_ftn4

¹²³ Duggal, R., Gangolli, L.V., Introduction to Review of Healthcare in India, *Review of Healthcare in India*, [online]. 2005, p.3-18. (Consulté le 20 janvier 2012). Adresse URL : <http://www.cehat.org/publications/PDf%20files/r51.pdf>>

¹²⁴ Gold, Steve. BRICs build healthy economic growth but uncertain healthcare. *The Guardian*, [online], 2011. (Consulté le 30 décembre 2011). Adresse URL : <http://www.guardian.co.uk/healthcare-network/2011/jul/13/brics-health-services-brazil-russia>

¹²⁵ MCKINSEY QUARTERLY.(Consulté le 18 janvier 2012). *A healthier future for India*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.mckinseyquarterly.com/A_healthier_future_for_India_2096

¹²⁶ ASSOCIATION INTERNATIONALE DE LA SECURITE SOCIALE. AISS. (Consulté le 19 janvier 2012). *Introduction d'un régime universel d'assurance-maladie basé sur la communauté*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.issa.int/fre/Observatory/Country-Profiles/Regions/Asia-and-the-Pacific/India/Reforms/Community-based-universal-health-insurance-scheme-introduced>

¹²⁷ Dejouhanet, Lucie. L'Ayurveda, *EchoGéo* [online], 2009, no.10. (Consulté le 20 janvier 2012). Adresse URL : <http://echogeo.revues.org/11349>

¹²⁸ Abraham, L., Indian Systems of Medicine (ISM) and Public Health Care in India, *Review of Healthcare in India*, [en ligne] 2005, p.187-223. (Consulté le 20 janvier 2012). Adresse URL : <http://www.cehat.org/publications/PDF%20files/r51.pdf>>

¹²⁹ PRICEWATERHOUSECOOPERS. (Consulté le 18 janvier 2012) *Healthcare in India Emerging market report 2007*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.pwc.com/en_GX/gx/healthcare/pdf/emerging-market-report-hc-in-india.pdf

¹³⁰ IDRAC. (Consulté le 4 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Clinical Research (India) General Principles*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=62136®ion1=IN>

¹³¹ Jayasheel, B.G. Carrying out Clinical Trials in India. *Regulatory Affairs Journal pharma* [online]. 2010. (Consulté le 8 janvier 2012). Adresse URL : http://www.acunovalife.com/pdf/whitepapers/RAJ_Pharma%20June%202010_Jayasheel%20final.pdf

¹³² IDRAC. (Consulté le 4 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Authorities /Organizations (India) International Relationships*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=61680®ion1=IN>

¹³³ WORLD COURIER. (Consulté le 25 octobre 2011). *Clinical Trial Logistics in India: Managing Distribution Timelines through the Efficient Importation of Investigational Drugs*, [en ligne]. Adresse URL : http://www.worldcourier.com/images/pdf/Clinical.Trial.Logistics.in.India_July_2011.pdf

¹³⁴ IDRAC. (Consulté le 4 janvier 2012). *Idrac Expert Report : Clinical Research (India) Initiation and Conduct of Clinical Trials*, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.idrac.com/Idrac/DocInformation.aspx?ID=62138®ion1=IN>

¹³⁵ Varawalla, N.Y., Jain, R., Stern, D.. Effective Utilisation of India for Global Clinical Trials. *Journal for Clinical Studies* [online]. 2011, vol. 3. (Consulté le 30 décembre 2011). Adresse URL : <http://www.eccro.com/pdf/ECCRO%20JCS%20India%20Article%20March%202011.pdf>

¹³⁶ Maiti R, Rahavendra M. Clinical trials in India. *Pharmacological Research* 2007, 56 (1): 1-10.

- ¹³⁷ Nundy, Samiran, Chir, M., Gulhati, Chandra M. A New Colonialism?- Conducting Clinical Trials in India. *N Engl J Med*, 2005; 352 : 1633-6.
- ¹³⁸ Zammar G, Meister H, Shah J, Phadtare A, Cofiel L, *et al.* So Different, yet So Similar: Meta-Analysis and Policy Modeling of Willingness to Participate in Clinical Trials among Brazilians and Indians. *PLoS ONE*, 2010; 5(12): e14368.
- ¹³⁹ Martinson BC, Lazovich D, Lando HA, Perry CL, McGovern PG, Boyle RG. Effectiveness of monetary incentives for recruiting adolescents to an intervention trial to reduce smoking. *Prev Med.* 2000; 31(6) : 706-13.
- ¹⁴⁰ Bentley JP, Thacker PG. The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. *J Med Ethics.* 2004; 30(3) : 293-8.
- ¹⁴¹ Halpern SD, Karlawish JHT, Casarett D, Berlin JA, Asch DA. Empirical Assessment of Whether Moderate Payments Are Undue or Unjust Inducements for Participation in Clinical Trials. *Arch Intern Med.* 2004; 164(7) : 801-3.



Serment des Apothécaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Clarisse LAMY

LES ESSAIS CLINIQUES DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT ET EMERGENTS

Thèse pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie – Grenoble

Résumé :

Depuis quelques années, les compagnies pharmaceutiques « globalisent » leurs essais cliniques pour les traitements des maladies ubiquistes, c'est-à-dire qu'ils réalisent ces essais cliniques non seulement dans des pays industrialisés, futurs marchés du médicament étudié, mais aussi dans des pays en développement et dans des pays émergents. On recense aujourd'hui 17 pays émergents pour leur marché pharmaceutique ou « pharmergents » selon la société IMS Health. Les avantages de réaliser des essais cliniques dans ces pays sont qu'ils représentent des marchés en pleine expansion, permettent de réduire les coûts de la recherche clinique et facilitent le recrutement des patients. Enfin, le contexte réglementaire de ces pays est moins strict que celui des pays industrialisés.

Le Brésil et l'Inde sont deux pays émergents très impliqués dans les essais cliniques globaux car ils ont de nombreux avantages pour ces études. On retiendra leurs fortes populations où se côtoient des patients atteints de maladies typiques des pays développés et des patients naïfs de tout traitement, leurs infrastructures adaptées à la recherche clinique, leurs systèmes réglementaires développés et leurs coûts de recherche clinique raisonnables.

La mise en place et la réalisation d'une étude clinique dans un environnement culturellement et géographiquement différent doivent être un projet réfléchi et préparé. Cette préparation prend notamment en compte les nombreux textes relatifs à l'éthique de la recherche clinique aux niveaux international, européen ou national, textes destinés à protéger les patients. Elle doit également s'assurer que les données cliniques issues de ces recherches seront exploitables et acceptées par les Autorités de Santé des pays développés lors des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché pour le médicament étudié.

Mots Clés :

Essais cliniques globaux, pays en développement, pays émergent, recherche clinique, éthique, déclaration d'Helsinki, Lignes directrices ICH, Bonnes Pratiques Clinique

Composition du jury :

- Mme Renée GRILLOT (Président)
 - Mme Michèle GERMAN (Directeur de thèse)
 - Mme Diane GODIN-RIBUOT
 - Mme Julie DONJON-ROCHE
-

Date de soutenance :

21 Juin 2012

Adresse de l'auteur : Clarisse LAMY, la Ferme, 73100 Le Montcel