

Diversités culturelles et règlementaires dans les essais cliniques au niveau international

Marie Maulandi

▶ **To cite this version:**

Marie Maulandi. Diversités culturelles et règlementaires dans les essais cliniques au niveau international . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01654505

HAL Id: dumas-01654505

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01654505

Submitted on 4 Dec 2017

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.

DIVERSITES CULTURELLES ET REGLEMENTAIRES DANS LES ESSAIS CLINIQUES AU NIVEAU INTERNATIONAL

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 24 NOVEMBRE 2017

PAR

Mlle Marie MAULANDI

Née le 13 novembre 1989 à Saint-Raphaël

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur, Stéphane Honoré

ASSESSEURS : Madame le Docteur en Pharmacie, Clothilde Tchilinguirian
Madame le Docteur en Pharmacie, Laura-Line Chemaly

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

Mise à jour : 1/12/2015

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

Remerciements

A Monsieur Stéphane Honoré, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes parents, je vous remercie infiniment pour toute la motivation et le soutien que vous m'avez apporté pour que je réussisse.
A ma sœur, qui a toujours été là dans les moments importants de ma vie ; je te remercie pour toute la force que tu me donnes.
A mes frères, merci pour toute la tendresse que vous m'apportez au quotidien.

A mes amies d'enfance, Laurence, Alyzee, Marie, d'avoir partagé les bons moments et de m'avoir soutenu dans les moins bons.

A Adrien, pour avoir créé une bulle de bonheur quand les temps étaient durs et qui continue d'être à mes côtés et de me motiver à chaque moment de ma vie.

A Julie, ma Binôme, ces années d'étude ont été merveilleuses à tes côtés. De la prépa à la 5eme année nous avons été inséparables, je te remercie pour ton sourire quotidien et ton soutien.

A Lola et Clothilde, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ; d'avoir su m'épauler dans cette tâche et me guider en fonction de votre expérience. Les filles, outre le fait que nos amitiés sont très fortes, c'est aussi pour votre intelligence et votre sérieux que je vous fais confiance.

A Mickaël, ces années de pharmacie ont été réussies avec ton aide. Ta passion pour la pharmacie et la médecine a été contagieuse et je te remercie.

A Emma M, on a su se soutenir durant le début de nos expériences professionnelles à Paris dans l'industrie pharmaceutique ; nous avons partagé les joies de la vie Parisiennes, ce qui fut un réél plaisir et j'y pense avec beaucoup de nostalgie.

A Martine et Claude, je vous remercie d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue et d'avoir partagé votre expérience.

A Emma G, je pense à nos années entant que voisines, à se soutenir durant les révisions, et à décompresser une fois les examens terminés. C'était vraiment une belle période de ma vie.

Je remercie tout particulièrement tous ceux qui ont fait le déplacement aujourd'hui pour assister à ma thèse et être à mes côtés.

Je dédie cette thèse à mes grands-pères, tendres pensées.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES 13

LISTE DES TABLEAUX 15

LISTE DES ABREVIATIONS 16

INTRODUCTION 20

PARTIE 1 : LA RECHERCHE CLINIQUE 22

1. DEFINITIONS : 23
   1.1. Un essai clinique : 23
   Médicament expérimental et auxiliaire 24
   1.2. Différents types d'essais cliniques : 24
2. LES ACTEURS DE LA RECHERCHE CLINIQUE 25
   2.1. Etats membres 25
   2.2. Le Promoteur 26
   2.3. L'investigateur 26
   2.4. Comité d'éthique 27
   2.5. Le patient : La personne se prêtant à l'essai clinique 27
   2.6. Rôle et position du Pharmacien 28
   2.7. Documentations essentielles 30
3. LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ESSAI CLINIQUE 32
   3.1. PHASE I 32
   3.2. PHASE II 32
   3.3. PHASE III 32
   3.4. PHASE IV 33
4. REGLEMENTATION EUROPEENNE 34
   Modalité de mise en place d'un essai clinique 34
5. LA LOI JARDE ET LA REGLEMENTATION DE 2004 37

6. LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE 40
7. ETHIQUE ET CULTURE 42
7.1. Une notion fondamentale : L'éthique 42
7.2. La culture 52
8. DELOCALISATION DES ESSAIS CLINIQUES 54
8.1. Intérêt de la délocalisation 54
8.2. Exemple de dérive suite à la délocalisation au Nigéria en 1996 56
8.3. L'augmentation de la globalisation 58
9. DIFFERENCES CULTURELLES AU SEIN DES EQUIPE CLINIQUES 61

PARTIE 2 68

LES DIFFERENCES CULTURELLES ET REGLEMENTAIRES AU SEIN DE LA RECHERCHE CLINIQUE 68

1. DIVERSITES CULTURELLES 69
Accident de londres 70
1.1. Les Pays développés 71
1.1.1. La France 71
1.1.2. Indicateurs de performance dans la réalisation des études 78
1.1.3. Au Royaume Uni : 79
1.1.4. Aux Etats-Unis 81
1.1.5. Japon 82
1.2. Pays émergents : BRICS 84
1.2.1. Brésil 84
1.2.2. Russie 88
1.2.3. L'Inde 90
1.2.4. Chine 91
1.2.5. Afrique du Sud 92
1.3. Les Pays en voie de développement 94
1.3.1. Définition : 94
1.3.2. Les pays Arabes du Moyen-Orient 96
1.3.3. L'Afrique 100
1.3.4. L'Asie du Sud 109

1.3.5. L'Argentine 110
2. DIFFERENCES REGLEMENTAIRES ET DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES 112
2.1. Pays développés : Europe, USA, Japon 112
2.1.1. L'Europe 112
2.1.2. Les USA 123
2.1.3. Le JAPON 127
2.2. BRICS 128
2.2.1. Brésil 128
2.2.2. Russie 132
2.2.3. L'Inde 138
2.2.4. La Chine 142
2.3. Les pays en voie de développement 144
2.3.1. L'Argentine 145
2.3.2. L'Afrique 146
PARTIE 3 : 148
LES AVANCEES POUR FAIRE FACE AUX RISQUES 148
1. LA NOUVELLE REGLEMENTATION EUROPEENNE 149
1.1. Uniformisation de la réglementation 149
1.2. Augmentation de l'attractivité 149
1.3. Le consentement éclairé 150
1.4. Une seule autorisation globale 151
1.5. Autres nouveautés 151
1.6. Mesures introduites dans la reglementation suite à l'accident à Rennes en Janvier 2016 (10) 152
2. AUDITS ET INSPECTIONS 153
2.1. Exemple : La FDA s'implante dans les pays emergents. 153
2.2. En chine 154
2.3. Inspections BPC demandées par le CHMP 155
3. LA TRANSPARENCE DES ESSAIS CLINIQUES 156
3.1. La petite histoire 156
3.2. Les 5 principes 160

3.3. La volonté de transparence vis-à-vis du public et des patients :..... 161

4. HARMONISATION 163

Procédure d'harmonisation : la « Voluntary Harmonisation Procedure »..... 163

5. LES ASSOCIATIONS..... 165

CONCLUSION 168

BIBLIOGRAPHIE..... 172

SERMENT DE GALIEN 187

Liste des Figures

FIGURE N°1 : LES DIFFERENTES ETAPES DE L'ESSAI CLINIQUE. 34
FIGURE N°2 : CHRONOLOGIE DES DIFFERENTS DOCUMENTS RELATIFS A L'ETHIQUE DEPUIS LE CODE DE NUREMBERG EN 1947 51
FIGURE N°3 : LE RECRUTEMENT EN PHASE 3 DES ESSAIS CLINIQUES PARRAINES PAR L'INDUSTRIE A PARTIR DE NOVEMBRE 2007 POUR LES 20 PLUS GRANDES SOCIETES PHARMACEUTIQUES BASEES AUX ETATS-UNIS. (42) 58
FIGURE N°4 : LE MODELE D'HOFSTEDE (45) 67
FIGURE N°5 : LA RICHESSE DES NATIONS ET LEURS INSERTIONS DANS LA MONDIALISATION : L'UN DES CLASSEMENTS POSSIBLES. (46) 69
FIGURE N°6 : LA PLACE DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE (49) 71
FIGURE N°7 : LA PLACE DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE INTERNATIONALE (9) 73
FIGURE N°8 : REALISATION DES ETUDES (TOUTES AIRES THERAPEUTIQUES ET TOUTES PHASES CONFONDUES) (9) 74
FIGURE N°9 : APPROCHE QUALITATIVE : PERCEPTION MITIGEE DE L'ENVIRONNEMENT FRANÇAIS DE LA RECHERCHE CLINIQUE. (9) 75
FIGURE N°10 : LES RAISONS DE NON FAISABILITE 77
FIGURE N°11 : EVALUATION DE LA REPARTITION DES PATIENTS RECRUTES POUR LES PAYS EUROPEENS (10) 78
FIGURE N°12 : LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT RECONNUS PAR L'ONU (69) 95
FIGURE N°13 : LES PAYS DU MOYEN-ORIENT (71) 96
98
FIGURE N°14 : REGLEMENTATION ET DIRECTIVE D'ETHIQUE ET DE RECHERCHE DANS 13 PAYS DU MOYEN-ORIENT. (72) 98
FIGURE N°15 : REGLEMENTATION : GCC COMPARES AUX NON-GCC (72) 98
FIGURE N°16 : SOUMISSION ET DELAIS DE REPONSE DU CPP 115

FIGURE N°17 : SOUMISSION ET DELAIS DE REPONSE DU CEIC 117
FIGURE N°18 : SOUMISSION ET DELAIS DE REPONSE DE L'AEMPS 118
FIGURE N°19 : SOUMISSION ET DELAIS DE REPONSE DE LA MHRA 119
FIGURE N°20 : SOUMISSION ET DELAIS DE REPONSE DU REC 120
FIGURE N°21 : L'ENREGISTREMENT EN RUSSIE (91) 135
FIGURE N°22 : INSTANCES DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN RUSSIE (91) 137
FIGURE N°23 : INSPECTIONS BPC PAR AN ET PAR REGION DEMANDEES PAR LE CHMP (54) 155

Liste des tableaux

TABLEAU N°1 : LA DISTANCE HIERARCHIQUE (44) 61
TABLEAU N°2 : LE CONTROLE DE L'INCERTITUDE (44) 62
TABLEAU N°3 : L'INDIVIDUALISME ET LE COLLECTIVISME (44) 63
TABLEAU N°4 : LA DIMENSION MASCULINE/FEMININE (44) 64
TABLEAU N°5 : L'ORIENTATION LONG TERME (44) 65
TABLEAU N°6 : L'INDULGENCE ET LA CONTRAINTE (44) 66
TABLEAU N°7 : CLASSEMENT DES PAYS EN FONCTION DU NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES (51) 76
TABLEAU N°8 : COMPARAISON ENTRE ETATS UNIS ET EUROPE : LES AUTORITES DE SANTE. (86) 125
TABLEAU N°9 : BASE LEGALE DES ESSAIS CLINIQUES AU BRESIL (88) 129

Liste des abréviations

AFCROs	Association des prestataires de Services en recherche clinique et épidémiologique, présentes et exerçant en France.
AEC	Autorisation d'Essai Clinique
AEMPS	Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFSSAFS	(Ancien ANSM) Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANRP	Autorités nationales de réglementation pharmaceutique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANVISA	*Agencia Nacional de VIgilância SAnitaria*
ADPIC	Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle
BI	Brochure Investigateur
BID	Bénéfice Individuel Direct
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques (= GCP Good Clinical Practice)
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrications
CAS	Central Allocation System
CCG	Conseil de Coopération du Golfe
CCPPRB	Comités Consultatifs de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la santé
CDER	Center of Drug Evaluation and Research
CDSCO	Central Drugs Standard Control Organization

CE	Commission Européenne
CEI	Comité d'éthique indépendant
CEP	*Comite de Etica em Pesquisa*
CFDA	China Food and Drug Administration
CHM	*Commission on Human Medicines*
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Conseil des Organisations internationales des Sciences Médicales
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des libertés de France
CONEP	*COmissao Nacional de Etica em Pesquisa*
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRO	Contract Research Organization
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
CTRI	Clinical Trial Registration India
CTU	Clinical Trial Unit
DAEC	Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique
DCGI	Drug Controller General of India
EAC	Communauté de l'Afrique de l'Est
EAG	*Expert Advisory Group*
EBM	Evidence Base Medecine (Médecine fondée sur les faits)
EC	Essai Clinique
ECM	*Ensayos Clínicos con Medicamentos*
ECR	Essai clinique contrôlé randomisé
EDCTP	The European & Developing Countries Clinical Trials Partnership
EEA	European Economic Association
EEE	Espace Economique Européen
EFTA	European Free Trade Area
EMA	Agence Européenne du Médicament
EFPIA	Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et des Associations
FDA	Food and Drug Administration
FDAAA	Food and Drugs Administration Amendments Act
ICH	International Conference on Harmonisation

ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ICMR	Conseil indien de la recherche médicale
IFPMA	Fédération internationale de l’industrie du médicament
IRB	Comité Institutionnel de contrôle
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MHRA	Medicines and Healthcare products
NHS	National Health Service
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PIB	Produit Intérieur Brut
PPA	Parité de pouvoir d'achat
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
R&D	Recherche & Développement
REC	Research Ethics Committees
SBID	Sans Bénéfice Individuel Direct
SIDA	Syndrome d’Immunodéficience Acquise
SUS	Système Unifié de Santé
UE	Union Européenne
UK	United Kingdom
UNESCO	Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture
USA	United States Of America
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique doivent effectuer de nombreuses recherches avant de parvenir à un médicament qui pourra être administré chez l'Homme. Le processus de recherche et développement s'étale sur une longue période puisqu'un médicament a vécu une dizaine d'années entre le dépôt du brevet initial et l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
La recherche fondamentale permet d'identifier une cible thérapeutique spécifique d'une maladie puis de proposer différentes molécules pouvant agir sur celle-ci. Les molécules sont ensuite testées *in vitro, ex vivo* et *in vivo*. La recherche préclinique, menée sur l'animal, constitue un prérequis à la poursuite du développement du futur médicament.
La recherche clinique, étude menée sur l'Homme, est réglementée ; cette réglementation varie en fonction du pays où elle est initiée.

La réalisation d'essais cliniques multinationaux pose un certain nombre de défis scientifiques, réglementaires, éthiques, logistiques et culturels, tout en offrant des avantages substantiels.

En France et à l'international, nous avons des normes et des pratiques en commun : des pratiques usuelles de l'industrie pharmaceutique, une culture d'entreprise ; mais nous n'avons pas les mêmes valeurs et nous ne vivons pas dans le même environnement.

Il peut y avoir de grandes différences sur la réglementation des essais cliniques (autorité de santé, comité d'éthique), réglementation du travail, la réglementation douanière, la

définition de l'éthique, du consentement éclairé, le rapport au temps et à la planification, la gestion de l'urgence.
Des différences aussi sur le rapport à l'argent dues au niveau de développement du pays, à l'organisation des budgets, à la négociation, à l'organisation du système de santé et le niveau des infrastructures, à l'importance de la Communauté, à la définition de la qualité et aux compétences des acteurs de la recherche.
Un essai clinique ne peut être conduit que si les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants sont protégés et priment sur tout autre intérêt (1); et s'il a pour but de produire des données fiables et robustes.

Tout au long de cette thèse, après avoir défini la recherche clinique et ses acteurs j'exposerai les difficultés qui peuvent être rencontrées lors de la réalisation d'essais cliniques à l'internationale ainsi que les avantages retrouvés. Pour faire face à ces essais cliniques internationaux, il faut que l'équipe clinique soit préparée à la différence de culture, de réglementation, de politique. J'expliquerai au moyen de comparaisons toutes ces différences.
Mes recherches sont fondées sur des articles scientifiques, sur des enquêtes réalisées dans différents pays ainsi que sur l'Histoire.

PARTIE 1 : La recherche clinique

1. Définitions :

1.1. UN ESSAI CLINIQUE :

Les essais cliniques sont le fondement du développement du médicament : après les phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (phases précliniques), qui permettent d'évaluer l'activité d'un produit et sa toxicité ; des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'Homme, sont effectuées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), de confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phase II et III) puis, de suivre le médicament dans la vraie vie (Phase IV). (2)

La définition de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament), gestionnaire et régulateur des essais en France, inclut également les études visant à établir ou vérifier des données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. (3)
L'objectif principal est en général d'étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition. Quand il s'agit d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle molécule, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) leur est accordée quand les essais prouvent l'efficacité et la sécurité du médicament. (2)

Un « essai clinique » est une étude clinique remplissant l'une des conditions suivantes :

- L'affectation du participant à une stratégie thérapeutique en particulier est fixée à l'avance et ne relève pas de la pratique clinique normale de l'État membre concerné;
- La décision de prescrire les médicaments expérimentaux est prise en même temps que la décision d'intégrer le participant à l'essai clinique ;
- Ou, outre la pratique clinique normale, des procédures de diagnostic ou de surveillance s'appliquent aux participants ; (4)

Médicament expérimental et auxiliaire

Un « Médicament expérimental » est un médicament expérimenté ou utilisé comme référence, y compris en tant que placebo, lors d'un essai clinique.
Un « médicament auxiliaire », est un médicament utilisé pour les besoins d'un essai clinique conformément au protocole, mais non comme médicament expérimental. (5)

1.2. DIFFERENTS TYPES D'ESSAIS CLINIQUES :

- Essais randomisés : L'affectation aux différents groupes de traitement (Médicament expérimental / Médicament de référence ou Médicaments expérimental / Placebo) est effectuée au hasard, par tirage au sort, assurant ainsi la comparabilité de ces groupes et évitant tout biais de sélection. C'est le schéma central des essais cliniques actuels et l'on retrouve fréquemment l'appellation essai clinique contrôlé randomisé (ECR).
- Essais en « simple aveugle » : Dans ce type d'essais, le patient ignore le traitement qu'il reçoit, alors que le médecin le sait.
- Essais en « double aveugle » : Dans ce cas, le patient et l'investigateur ignorent le traitement reçu par le patient afin d'éviter le risque de modification du critère de jugement par la subjectivité du patient ou du médecin.
- Essais « ouverts » : Contrairement à l'essai en double aveugle, le patient et le prescripteur connaissent la nature et la dose du médicament prescrit.
- Essais sans bénéfice individuel direct : Une recherche est SBID quand les participants ne peuvent espérer un bénéfice immédiat (exemple : la pratique d'une nouvelle technique d'imagerie chez un volontaire sain).
- Essais avec bénéfice individuel direct : Une recherche est à BID quand on peut en attendre un bénéfice immédiat pour les personnes concernées (exemple : efficacité d'un nouveau médicament). (1)

Les deux derniers types rappellent l'objectif des essais qui se veulent surtout comme une mise à l'épreuve des connaissances scientifiques pour les étendre dans l'absolu, indépendamment du sort des participants malades dans des maladies dont le traitement n'est pas encore mis en place ou n'est pas encore approuvé. (6)

Organisation des essais

Les essais cliniques s'échelonnent principalement sur trois phases jusqu'à l'obtention de l'AMM. Ils sont toujours précédés d'une étude préclinique pour tester la sécurité d'emploi chez l'animal et d'en déduire la pertinence de passer à l'épreuve clinique. L'épreuve clinique se prolonge par une quatrième phase qui consiste à suivre sur le long terme les effets de la nouvelle substance sur une vaste population, dans des conditions plus proches de la réalité d'usage. Les essais cliniques s'inspirent de l'Evidence-Based-Medicine (EBM) ou Médecine Fondée sur les Faits.

2. Les acteurs de la recherche clinique

2.1. ETATS MEMBRES

- Selon la réglementation Européenne un « État membre concerné », est un État membre dans lequel une demande d'autorisation d'essai clinique ou de modification substantielle a été introduite, tout changement apporté à n'importe quel aspect de l'essai clinique après notification de la décision, est susceptible d'avoir une incidence substantielle sur la sécurité ou les droits des participants ou sur la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors de l'essai clinique; (1)

2.2. LE PROMOTEUR

Le « promoteur », une personne, une entreprise, un institut ou une organisation responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique ;

Un essai clinique peut avoir un ou plusieurs promoteurs. Un promoteur peut déléguer, dans un contrat écrit, l'une ou l'ensemble de ses tâches à une personne, une entreprise, une institution ou une organisation. L'investigateur et le promoteur peuvent être la même personne. (1)

2.3. L'INVESTIGATEUR

Une personne responsable de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique.
L'« investigateur principal », un investigateur responsable d'une équipe d'investigateurs chargée de la conduite d'un essai clinique sur un site d'essai clinique.

L'investigateur est docteur en médecine selon la définition du droit national, ou une personne dont la profession donne droit, dans l'État membre concerné, à exercer l'activité d'investigateur en raison des connaissances scientifiques et de l'expérience nécessaires dans le domaine des soins dispensés aux patients. Toute personne participant à la conduite d'un essai a le niveau d'études, la formation et l'expérience appropriés pour accomplir les tâches qui lui incombent.
Un investigateur principal veille à la conformité d'un essai clinique sur un site d'essai clinique avec les exigences du présent règlement, suivant les bonnes pratiques cliniques. L'investigateur principal assigne des missions aux membres de l'équipe d'investigateurs d'une manière qui ne compromet ni la sécurité des participants ni la fiabilité et la robustesse des données obtenues dans le cadre de l'essai clinique sur ledit site d'essai clinique. (1)

2.4. COMITE D'ETHIQUE

Tout essai clinique doit être approuvé au préalable et contrôlé par un Comité d'Ethique (appelé Comité Institutionnel de Contrôle (IRB) aux Etats-Unis, ou par des Comités d'Ethique Indépendants (CEI) dans l'Union Européenne), afin de garantir que les risques seront aussi faibles que possible par rapport aux bénéfices attendus et vérifiés.
Un Comité d'Ethique est un comité indépendant constitué de médecins, de statisticiens, de juristes indépendants, de représentants de la société civile et d'autres experts dument qualifiés qui garantissent qu'un essai clinique est éthique et que les droits des participants à l'étude sont protégés.

2.5. LE PATIENT : LA PERSONNE SE PRETANT A L'ESSAI CLINIQUE

Peut être un volontaire sain dans le cas d'essai de phase I (exception faite des EC en oncologie) ou un patient (volontaire malade). Afin de respecter le principe fondamental de non marchandisation du corps, les 2 types de participants à l'EC présentent 2 cas distincts :

- Si l'étude est réalisée sur des volontaires sains, aucun bénéfice médical ne pourra être tiré par les sujets et pour cette raison, ils seront indemnisés.
- Lorsque l'EC concerne des patients, la personne se prêtant à l'étude clinique ne sera pas indemnisée autrement que pour des frais secondaires (pratiques sortant de la prise en charge habituelle), comme les frais de déplacement pour se rendre jusqu'au lieu de l'étude. En effet, bien qu'encourant des risques, le sujet pourra tirer d'éventuels bénéfices médicaux de l'EC.

Parmi les avantages pour les patients, doivent être distingués ceux qui sont de nature collective de ceux qui sont de nature individuelle.
Au plan collectif : la mise à disposition de médicaments permet de guérir, de prévenir des maladies et participe à la qualité de vie et au bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle car ils ont fait l'objet d'études

attentives. Leur efficacité et leur tolérance ont été correctement établies. Cette sécurité des médicaments est assurée parce que des patients ont accepté de participer à des essais cliniques.

Au plan individuel : la possibilité d'accéder à un médicament nouveau, prometteur dans les meilleures conditions de sécurité, plusieurs années (3 à 4) avant sa commercialisation. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés, ou ne sont pas suffisamment efficaces. Ainsi les malades atteints du Sida ont souhaité, pendant les premières années de l'épidémie, être inclus dans des essais car c'était souvent le seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif. (7)

La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments à l'essai et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge est aussi un avantage.

Le patient qui participe à la recherche bénéficie en outre d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins. (1)

2.6. ROLE ET POSITION DU PHARMACIEN

- Le pharmacien attaché de recherche clinique ou chargé de recherche clinique : Il est l'interface avec les comités d'éthique et l'ANSM ; Organise et suit les études cliniques pré et post AMM (autorisation de mise sur le marché) ; Sélectionne les sites investigateurs ; Forme les investigateurs ; Vérifie l'approvisionnement en médicaments expérimentaux ; Etablit, suit et évalue l'application des bonnes pratiques cliniques ; Garantit le respect des données recueillies, de la réglementation et du protocole ; Assure la gestion, la traçabilité et l'archivage de l'ensemble de la documentation de l'essai. (8)

- Le pharmacien praticien hospitalier

  Les activités obligatoires d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) : Gestion, Approvisionnement, préparation, contrôle, détention et dispensation des médicaments expérimentaux. Optionnellement : la réalisation des préparations rendues nécessaires par la Recherche Biomédicale.

- Le pharmacien responsable réglementaire ; Chargé d'affaires réglementaires.

  Il réalise toutes les activités liées à l'enregistrement et au maintien des autorisations de mise sur le marché dans le respect de la réglementation.

- Chargé de recherche : Il conçoit des modèles scientifiques et des expériences qui ouvriront de nouvelles pistes pour les médicaments de demain.

- Chargé de pharmacovigilance : Il réalise le suivi et informe les autorités de la tolérance des produits en développement et commercialisés afin de garantir la sécurité des patients.

- Pharmacien galéniste : Il conçoit et met en œuvre les programmes d'essais nécessaires à la mise au point de la forme pharmaceutique et du procédé de fabrication.

- Responsable transparence/prix : Il constitue les dossiers de transparence et de prix en vue de la fixation du prix et de l'obtention de la prise en charge des produits de l'entreprise ;

- Responsable du secteur de production : est à la tête d'une équipe, il produit des médicaments conformes aux plans de fabrication et/ou conditionnement qu'il a lui-même définis : planification, définition des procédures, analyse des indicateurs de productivité.

- Auditeur qualité : Il réalise des audits sur les procédés qualités et propose des actions correctives.

- Responsable de laboratoire de contrôle : Il planifie et met en place les analyses de contrôle de la production en gérant les moyens humains et matériels nécessaires à leur réalisation.
- Assureur qualité : Il met en œuvre le système de qualité de l'entreprise (procédures, indicateurs, audits, formation, conception du système documentaire qualité…) Sensibilise et forme des équipes.

- Chef de produit : Il élabore et met en œuvre la stratégie marketing / communication de son (ses) produit(s) propre à gagner des parts de marché en apportant une information scientifique de qualité sur le médicament.

- Chargé d'étude marketing : Il met en place et réalise des études qualitatives et quantitatives relatives aux marchés et aux produits (environnement, marchés, concurrence…) (9)

2.7. DOCUMENTATIONS ESSENTIELLES

- Le consentement éclairé : l'expression, par un participant, de son plein gré et en toute liberté, de sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir pris connaissance de tous les éléments de l'essai clinique qui lui permettent de prendre sa décision ou, dans le cas des mineurs et des personnes incapables, une autorisation ou un accord de leur représentant désigné légalement de les faire participer à l'essai clinique.

- Le Protocole

  Un protocole est un plan d'étude spécifique à chaque essai clinique. Ce plan est soigneusement élaboré, aussi bien pour garantir la santé des participants, que pour apporter des réponses aux questions identifiées au début de l'essai. Un protocole décrit

le type d'individus qui peuvent ou ne peuvent pas participer à l'essai, le calendrier des examens, les procédures, les critères d'évaluation, les médicaments et leur posologie, ainsi que la durée de l'étude.

Pendant qu'ils participent à un essai clinique, les participants sont régulièrement examinés par le personnel chargé de la recherche, qui surveille leur état de santé et détermine la sécurité et l'efficacité de leur traitement.

Les codes d'éthique et juridiques qui gouvernent la pratique médicale s'appliquent plus spécifiquement aux essais cliniques. De plus, la plupart des recherches cliniques sont régies par les autorités au travers de garanties intégrées destinées à protéger les participants. Les essais suivent un protocole soigneusement contrôlé, un plan qui détaille ce que les chercheurs feront au cours de l'étude.

Au fur et à mesure qu'un essai clinique progresse, les chercheurs rapportent les résultats de l'essai aux différentes agences gouvernementales. Les noms des individus participant resteront secrets et ne seront pas mentionnés dans ces rapports. Lorsqu'il est terminé, le résultat est mis en ligne par les entreprises du médicament, qu'ils soient positifs ou négatifs. Certains d'entre eux sont publiés en entier dans les revues scientifiques.

Le protocole de recherche comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche.

En pratique, il doit :

- Avoir une légitimité scientifique (se fonder sur les dernières avancées de la science et avoir pour vocation l'amélioration de la santé de l'homme),
- Respecter un rapport bénéfice/risque favorable (le risque encouru par le participant doit être en rapport avec le bénéfice escompté),
- Prendre en compte les cas particuliers des personnes bénéficiant d'une protection renforcée (femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et malades en situation d'urgence …) qui ne peuvent être inclus dans les essais sauf en cas de bénéfice majeur direct pour leur santé,
- Indiquer l'objectif de la recherche. Pour ceux qui participent à une recherche en

tant que volontaire, il est prévu un examen médical préliminaire, une indemnisation plafonnée à 4 500€ pour une période de douze mois consécutifs, un fichier national pour les recenser avec une période d'exclusion entre les recherches. (10)

3. Les différentes étapes de l'essai clinique

3.1. PHASE I

Il s'agit de la première phase après les premiers tests prérequis sur les animaux, permettant de définir la dose maximale sans effets toxiques et a pour but de tester la tolérance de l'organisme humain vis-à-vis de la nouvelle substance. Cette dernière est administrée par doses croissantes à un groupe de volontaires sains afin d'évaluer sa pharmacocinétique et sa toxicité.

3.2. PHASE II

Pendant cette phase, plusieurs doses sont testées afin d'évaluer la tolérance sur un petit groupe de malades hospitalisés. On cherche à déterminer la dose optimale qui permet d'obtenir le meilleur effet thérapeutique et le minimum d'effets secondaires. Les essais à cette phase sont aussi appelés les essais thérapeutiques pilotes car ils permettent de mettre en évidence l'activité chez les patients souffrant de la maladie qui doit être traitée par la substance testée.

3.3. PHASE III

A ce niveau-là, on compare le traitement en question (une dose définie lors de la phase II) avec un schéma de traitement de référence ou un placebo. On distingue alors Placebo-controlled-trials et Active-Controlled-Trials ; le placebo étant une substance à valeur thérapeutique neutre qui n'a à priori aucun effet sur la maladie. Cette comparaison cherche à vérifier la tolérance et l'efficacité en s'appliquant à des groupes plus larges de

quelques centaines, voire de milliers de personnes. Cette phase permet d'établir les précautions d'emploi et de surveiller les risques d'interaction avec d'autres produits. Si les résultats sont vérifiés et corrects sur les études cliniques, toxicologiques, de stabilités du médicament et de bonne fabrication du produit, avérant l'effet pharmacologique, le médicament obtient l'autorisation de mise sur le marché.

Cependant, il existe un vrai débat éthique sur le meilleur modèle des essais et s'il faut opter pour le placebo ou non. Il n'y a pas encore d'unanimité entre les scientifiques sur le modèle le plus favorable éthiquement et même scientifiquement. (11)

Cependant, l'usage de placebo est largement reconnu comme suspect dans des situations de vie hautement menacée ou de risque d'invalidités permanentes. En plus, certains jugent injustifiable la souffrance des patients sous placebo, surtout qu'il y a eu des cas où d'autres produits sont déjà prouvés supérieurs au placebo. Selon eux, les institutions doivent restreindre au maximum la référence au placebo dans les essais.

3.4. PHASE IV

Les essais de cette phase sont effectués après l'obtention de l'AMM. Ils peuvent concerner la pharmacovigilance ou le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques en association avec d'autres médicaments. L'Agence de surveillance des produits de santé (ANSM) dirige le suivi du nouveau médicament en enregistrant les données de pharmacovigilance et d'assurer l'adéquation entre indication et sécurité du produit. D'éventuelles rares complications peuvent également être dépistées à ce stade-là. (12)

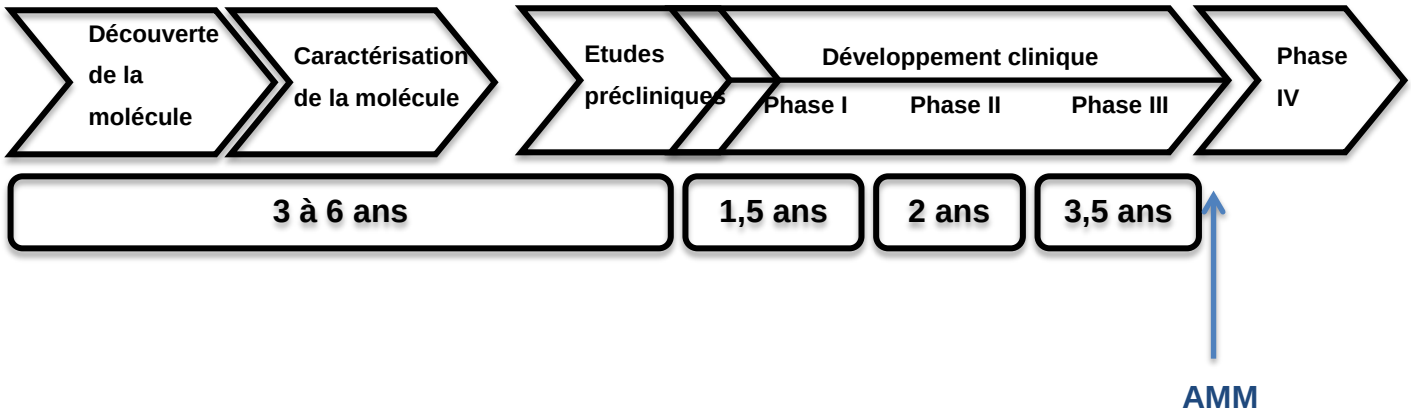


Figure n°1 : Les différentes étapes de l'essai clinique.

4. Réglementation Européenne

MODALITE DE MISE EN PLACE D'UN ESSAI CLINIQUE

Chaque essai thérapeutique est couvert par une réglementation internationale et nationale dans le simple but de protéger la santé, la sécurité et la dignité des individus y participant. Afin de remplir ses objectifs, chaque pays européen dispose d'instances réglementaires autorisant ou non le déroulement d'un essai thérapeutique. Cela induit des procédures spécifiques à chaque pays participant à la recherche, et donc des dépôts de dossiers multiples dans le but d'obtenir une autorisation ou un avis. Au sein de l'Espace Économique Européen (EEE), environ 4 000 essais thérapeutiques sont autorisés chaque année, ce qui correspond à environ 8 000 demandes d'autorisation puisque les essais cliniques (EC) se déroulent en moyenne dans 2 États de l'EEE. (13)

Autorisation préalable en Europe :

En Europe, la procédure d'obtention de l'AMM est centralisée depuis 2004 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ces nouvelles procédures impliquent une harmonisation des pratiques afin d'obtenir des dossiers de demandes d'AMM reflétant le même niveau d'exigence dans tous les pays. Les essais doivent être menés avec la plus grande rigueur.

Un essai clinique est soumis à un examen scientifique et éthique et est autorisé conformément au présent règlement. L'examen éthique est réalisé par un comité d'éthique conformément au droit de l'État membre concerné. Les États membres veillent à ce que les délais et les procédures pour l'examen par les comités d'éthique soient compatibles avec les délais et procédures établis dans le présent règlement en ce qui concerne l'évaluation de la demande d'autorisation d'un essai clinique. (1)

Dépôt d'une demande en Europe :

Pour obtenir une autorisation, le promoteur dépose un dossier de demande auprès des États membres concernés prévus par l'intermédiaire du portail (dénommé « portail de l'Union »).

Si aucun État membre concerné n'est disposé à devenir rapporteur ou si plusieurs États membres concernés sont disposés à devenir rapporteur, l'État membre rapporteur est choisi moyennant un accord entre les États membres concernés. Si aucun accord n'est conclu entre les États membres concernés, c'est l'État membre proposé qui devient rapporteur. L'État membre rapporteur fait savoir au promoteur et aux autres États membres concernés qu'il est l'État membre rapporteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, dans un délai de six jours à compter du dépôt du dossier de demande.

Lorsque le dossier de demande est déposé en vue d'un essai clinique à faible niveau d'intervention dans lequel l'utilisation d'un médicament expérimental n'est pas conforme aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché, mais que l'utilisation de ce médicament est fondée sur des données probantes et est étayée par des publications scientifiques concernant sa sécurité et son efficacité, le promoteur propose comme État membre rapporteur l'un des États membres concernés, dans lequel l'utilisation constitue un traitement fondé sur des données probantes.

Dans un délai de dix jours à compter du dépôt du dossier de demande, l'État membre rapporteur valide la demande, en tenant compte des observations formulées par les autres États membres concernés, et fait savoir au promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union : si l'essai clinique faisant l'objet de la demande entre dans le champ d'application du présent règlement ; et si le dossier de demande est complet.
Les États membres concernés peuvent communiquer à l'État membre rapporteur toute observation concernant la validation de la demande dans un délai de sept jours à compter du dépôt du dossier de demande.
Si l'État membre rapporteur n'a pas informé le promoteur dans le délai, l'essai clinique sollicité est réputé entrer dans le champ d'application du présent règlement et le dossier de demande est réputé complet.
Si l'État membre rapporteur, compte tenu des observations formulées par les autres États membres concernés, estime que le dossier de demande n'est pas complet ou que l'essai clinique sollicité n'entre pas dans le champ d'application du présent règlement, il en informe le promoteur par l'intermédiaire du portail de l'Union et l'invite à formuler ses observations sur la demande ou à compléter le dossier de demande par l'intermédiaire du portail de l'Union dans un délai maximal de dix jours. Dans un délai de cinq jours à compter de la réception des observations ou du dossier de demande complété, l'État membre rapporteur fait savoir au promoteur si la demande satisfait ou non aux exigences.
Si l'État membre rapporteur n'informe pas le promoteur dans le délai visé au deuxième alinéa, l'essai clinique sollicité est réputé entrer dans le champ d'application du présent règlement et le dossier de demande est réputé complet.

Si le promoteur ne formule pas d'observations ou ne complète pas le dossier de demande dans le délai visé au premier alinéa, la demande est réputée caduque dans tous les États membres concernés.

Ensuite il y a une évaluation du Rapport, puis une décision relative à l’essai clinique.
Chaque État membre concerné fait savoir au promoteur, par l'intermédiaire du portail de l'Union, si l'essai clinique est autorisé, s'il est autorisé sous conditions ou si l'autorisation est rejetée. La notification est effectuée sous la forme d'une décision unique dans un délai de cinq jours à compter de la date de rapport ou du dernier jour de l'évaluation, la date la

plus tardive étant retenue.

Lorsque l'État membre rapporteur parvient à la conclusion que, pour ce qui concerne le rapport d'évaluation, la conduite de l'essai clinique est acceptable, ou acceptable sous réserve du respect de conditions spécifiques, cette conclusion est réputée être la conclusion de l'État membre concerné.
Un État membre concerné peut contester la conclusion de l'État membre rapporteur pour ce qui concerne la partie I du rapport d'évaluation, uniquement pour les raisons suivantes: lorsqu'il considère que la participation à l'essai clinique entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'État membre concerné; en cas de violation de son droit national; en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité et à la robustesse des données.

Si aucun participant n'a été inclus dans l'essai clinique dans un État membre concerné dans un délai de deux ans à compter de la date de notification de l'autorisation, l'autorisation expire dans ledit État membre concerné, à moins qu'une prolongation, sur demande du promoteur, n'ait été approuvée. (1)

5. La loi Jardé et la réglementation de 2004

Publiée au journal officiel du 6 mars 2012, la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine entraine des modifications de la loi santé publique de 2004. Son objectif est la simplification de la réglementation de la recherche clinique par un cadrage plus harmonisé des différents types de recherche. (14)

Trois catégories sont définies selon les risques et contraintes engendrées par l'activité de recherche. Les règles de consentement sont modifiées et des obligations légales et réglementaires spécifiques à chacune des catégories de recherche sont apportées. Cette

loi encadrant les recherches sur la personne humaine s'inscrit dans la suite et l'esprit des lois antérieures, notamment :

- La loi Huriet définissait dès 1988 un cadre aux recherches interventionnelles autour de la notion de bénéfice individuel direct et créait les Comités Consultatifs de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale dits CCPPRB. (15)
- En aout 2004, dans le cadre de la transposition de la directive européenne de 2001, une nouvelle loi a renforcé la notion de protection des personnes en définissant des modalités d'autorisation plus strictes auprès de l'AFSSAPS (ancien ANSM) et des CPP dont l'avis n'était plus cette fois uniquement consultatif. Etaient par ailleurs introduites les notions de bénéfice/risque, de recherche en soins courants et un cadre nouveau autour de la problématique des activités de collection biologique à visée scientifique, points parfois interprétés de manière différente par les principaux acteurs en limitant ainsi l'application de cette loi.

Parmi les principales nouveautés, la loi Jardé étend le cadre juridique à l'ensemble des recherches menées sur la personne humaine en définissant 3 catégories tenant compte des risques encourus par les sujets.

Quelques uns des principaux changements :

Trois catégories de recherche bien distinctes.

- Première catégorie, les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Les règles du consentement restent identiques à celles des actuelles recherches biomédicales. Une autorisation auprès de l'ANSM et d'un CPP est nécessaire, la plupart des autres modalités restent identiques ou semblables à celles des recherches biomédicales.

- La seconde catégorie concerne des recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et où les risques et contraintes restent minimes. Dans ce cadre et sur décision du CPP, les modalités de consentements pourraient être allégées. Par ailleurs, des investigateurs non médecins pourraient être désignés sous réserve de l'absence de risque particulier pour le sujet et sur décision du CPP chargé de vérifier l'adéquation des compétences de l'investigateur et des impératifs liés à la recherche. Il convient de souligner que l'ensemble des recherches autorisées dans ce cadre devrait faire l'objet d'une publication réglementaire détaillée.

- Oubliées par la loi relative à la politique de santé publique (2004), les recherches non interventionnelles sont dorénavant clairement encadrées par la loi. Il s'agit des recherches pour lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. La loi prévoit cependant une information des patients et un droit d'opposition de ces derniers sans procédure de consentement écrit. Là encore des investigateurs non médecins pourraient être impliqués.

Il convient de souligner que pour les catégories 2 et 3, le CPP devient le référent principal en termes d'autorisation mais aussi en termes de suivi des données de sécurité, l'ANSM ne faisant le plus souvent l'objet que d'une information.

Quelques autres nouveautés réglementaires

Le CPP devient l'un des principaux interlocuteurs dans le cadre des autorisations, notamment pour les catégories 2 et 3, la déclaration auprès du CCTIRS avant l'obtention de l'autorisation de la CNIL sera supprimée, le rôle du CPP en termes de suivi des faits de sécurités est accru et surtout la soumission à des protocoles à un CPP est centralisée et randomisée pour une distribution sur l'ensemble du territoire national. (16)

6. Le code de la santé publique

Le code de la santé publique définit la recherche biomédicale ainsi : Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues au présent livre et sont désignées ci-après par les termes « recherche biomédicale ».

Les dispositions du présent titre ne s'appliquent pas :
1° Aux recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;

2° Aux recherches visant à évaluer les soins courants, autres que celles portant sur les médicaments, lorsque tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle mais que des modalités particulières de surveillance sont prévues par un protocole, obligatoirement soumis à l'avis du comité mentionné à l'article L. 1123-1. {…} (17)

Article R1121-1 (18)
Les recherches impliquant la personne humaine 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.

Comme dit dans l'Article : Sont des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales qui visent à évaluer :
1° Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique ;
2° L'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques

Article 15 (article R.4127-15 du code la santé publique) :
Le médecin ne peut participer à des recherches biomédicales sur les personnes que dans les conditions prévues par la loi ; Il doit s'assurer de la régularité et de la pertinence de ces recherches ainsi que de l'objectivité de leurs conclusions.
Le médecin traitant qui participe à une recherche biomédicale en tant qu'investigateur doit veiller à ce que la réalisation de l'étude n'altère ni la relation de confiance qui le lie au patient ni la continuité des soins. (19)

7. Ethique et Culture

7.1. UNE NOTION FONDAMENTALE : L'ETHIQUE

Toute recherche impliquant des sujets humains doit être conduite conformément à trois principes fondamentaux d'éthique, qui sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice. Il est communément admis que ces principes, ayant idéalement la même force morale, guident l'élaboration des projets d'études scientifiques. (20)

Le ***respect de la personne*** fait intervenir au moins deux considérations éthiques fondamentales, à savoir :

a) Le respect de l'autonomie, qui exige que quiconque est capable de discernement quant à ses choix personnels soit traité dans le respect de cette faculté d'autodétermination ;

b) La protection des personnes dont l'autonomie est restreinte ou limitée, qui impose que les personnes dépendantes ou vulnérables soient protégées contre les atteintes ou les abus.

Par ***bienfaisance,*** on entend l'obligation éthique d'apporter le plus grand bien possible et de réduire le plus possible tout ce qui peut porter préjudice. De ce principe sont issues des normes exigeant que les risques inhérents à la recherche soient raisonnables au regard des bénéfices escomptés, que la conception de la recherche soit judicieuse et que les investigateurs soient compétents tant pour mener les travaux de recherche que pour préserver le bien-être des sujets. Le principe de bienfaisance interdit en outre d'infliger délibérément des dommages à autrui ; ce dernier aspect du principe de bienfaisance est parfois exprimé sous la forme d'un principe distinct, dit de ***nonmalfaisance***.

Par ***justice***, on entend l'obligation éthique de traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié, de donner à chacun ce qui lui est dû. Dans l'éthique de la recherche impliquant des sujets humains, ce principe renvoie essentiellement à la notion de ***justice distributive,*** qui suppose la répartition équitable

tant des contraintes que des bénéfices de la participation à la recherche. Des disparités dans la répartition des contraintes et des bénéfices ne sont justifiables que si elles reposent sur des distinctions entre les personnes moralement pertinentes. L'une de ces distinctions est la vulnérabilité. Par « vulnérabilité », on entend l'incapacité marquée à protéger ses intérêts propres en raison d'obstacles comme l'inaptitude à donner un consentement éclairé, l'inexistence d'autres moyens d'obtenir des soins médicaux ou autres prestations nécessaires onéreuses, ou la subordination ou la soumission au sein d'une structure hiérarchisée. Aussi des dispositions doivent-elles être prévues pour protéger les droits et le bien-être des personnes vulnérables.

Le Conseil des Organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) est une organisation non gouvernementale internationale qui entretient des relations officielles avec l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Fondé en 1949 sous les auspices de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO), il a pour mission, notamment, d'entretenir des liens de collaboration avec l'Organisation des Nations Unies et ses institutions spécialisées, l'UNESCO et l'OMS en particulier. (21)

En association avec l'OMS, le CIOMS a entamé à la fin des années 1970 des travaux sur l'éthique et la recherche biomédicale. A cette époque, certains Etats membres de l'OMS venant d'accéder à l'indépendance mettaient en place des systèmes de santé. L'OMS n'était pas alors en mesure de promouvoir l'éthique en tant qu'élément des soins de santé ou de la recherche. C'est alors que le CIOMS a entrepris, en coopération avec l'OMS, d'élaborer des lignes directrices pour « indiquer comment les principes éthiques applicables à la recherche biomédicale sur des sujets humains, tels que définis dans la Déclaration d'Helsinki, pouvaient être suivis d'effets notamment dans les pays en développement, compte tenu de leurs cultures ainsi que des conditions socio-économiques, des législations nationales et des modalités d'administration et de gestion de ces pays ». (21)

Il apparaît que la discussion éthique implique aussi de traiter du pouvoir des chercheurs et de leur liberté, ou non, d'entreprendre n'importe quelle recherche. La question se transforme donc en la définition de critères qui délimitent et encadrent les pouvoirs que donnent les nouvelles technologies médicales.
Le médecin chercheur doit faire face à la coexistence de deux univers et du rapport moral ancestral entre médecine et science expérimentale. (22)

Le cadre éthique pour la protection du sujet humain tire ses origines du Serment d'Hippocrate, qui spécifie clairement que le médecin doit éviter de blesser son patient. Ce serment ne fut pas respecté lorsqu'il s'agissait d'« études » sur l'être humain en vue d'établir de nouvelles prises en charge thérapeutique.

En tant qu'institution spécialisée du système des Nations Unies, l'OMS est profondément attachée aux principes éthiques suivants :

- Intégrité : se comporter conformément aux principes éthiques et agir en toute bonne foi, avec honnêteté intellectuelle et équité.
- Obligation de rendre des comptes : assumer la responsabilité de ses actions, de ses décisions et de leurs conséquences.
- Indépendance et impartialité : se conduire en ayant uniquement en vue les intérêts de l'OMS et sous la seule autorité du Directeur général et veiller à ce que les opinions et convictions personnelles ne compromettent pas les principes éthiques, les tâches officielles ou les intérêts de l'OMS.
- Respect : respecter la dignité, le mérite, l'égalité, la diversité et la vie privée de tous.
- Engagement professionnel : démontrer un haut niveau de professionnalisme et de loyauté envers l'Organisation, sa mission et ses objectifs. (23)

Code de Nuremberg

Le premier texte international sur l'éthique de la recherche médicale, *le Code de Nuremberg*, a été promulgué en 1947 à la suite du procès de médecins SS qui avaient menés des expériences médicales en vertu de l'idéologie nazie sur des déportés dans les camps de concentration et des instituts scientifiques.
Le code de Nuremberg, conçu pour protéger l'intégrité de l'objet de la recherche, a fixé des conditions pour la conduite éthique de la recherche impliquant des sujets humains, en soulignant leur consentement volontaire à la recherche. (24)

La Déclaration universelle des droits de l'homme a été adoptée par l'Assemblée générale des Nations Unies en 1948. Pour donner à la Déclaration juridique ainsi que la force morale, l'Assemblée générale a adopté en 1966 le Pacte international relatif aux droits civils et politiques. (25)

Les dérives aux Etats-Unis (22)

Des scandales éclatèrent aux États-Unis lorsque la presse spécialisée révéla la nature de certaines expériences réalisées dans ce pays durant les années 70 conduisant, soit à injecter des cellules cancéreuses, soit à administrer des céréales irradiées à des enfants, soit à injecter l'agent de la syphilis (le tréponème) à des populations de noirs pauvres. Certaines de ses expérimentations étaient réalisées sur des prisonniers avec des promesses de remise de peine. Une commission (National Commission for the Protection of Humanisation of Biomedical and Behavioral Research) étudia, de 1972 à 1974, les conditions de ces recherches pour réfléchir sur les aspects éthiques de la recherche médicale. Il en découla le rapport de la Commission Belmont qui définissait les conditions permettant de réaliser des recherches selon des critères « éthiquement ou politiquement correct ». Plusieurs lois fédérales furent votées à la suite de ce rapport.

L’origine de la loi de protection des personnes en France

Jusqu’en 1941, aucune formalité légale n’était nécessaire pour la vente d’une spécialité pharmaceutique. Le visa ministériel créé sous le régime de Vichy fut validé en 1945. La procédure d’AMM définie par les ordonnances du 23 septembre 1967 et des décrets d’application de 1972 et 1975 pose l’obligation pour les industriels de l'industrie pharmaceutique de réaliser des essais thérapeutiques et des essais cliniques chez le volontaire sain (la directive 75-318 demande que le dossier d’AMM comporte des renseignements de pharmacocinétique et de pharmacologie humaine). Les juristes estimaient alors que le contrat qui se formait entre l’investigateur et le volontaire sain était illicite.

Treize ans furent nécessaires pour que ce constat amène le législateur français à promulguer une loi de protection des personnes participant aux recherches biomédicales. La Loi du 20 décembre 1988 modifiée et ses décrets d’application autoriseront la réalisation de recherches biomédicales en France sous des conditions imposées aux promoteurs et aux investigateurs de ces recherches. Enfin, une directive 91-507 du 19 juillet 1991 indique que les essais doivent être menés en respectant les « bonnes pratiques cliniques » et en selon « les principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d’Helsinki ». (22)

La Déclaration d'Helsinki

C’est par la présente déclaration que la société exprime la valeur humaine fondamentale : La Déclaration d'Helsinki, délivrée par l’association du monde médical en 1964, est le document international fondamental dans le domaine de l'éthique dans la recherche biomédicale et a influencé la législation internationale, régionale et nationale et codes de bonne conduite. Elaborées en partenariat avec l’industrie, les « Directives des bonnes pratiques cliniques de la Conférence internationale sur l’harmonisation » (dénommées « Bonnes pratiques cliniques », «International

Conference on Harmonization – Good Clinical Practice» ou encore «ICH-GCP») rassemblent un ensemble de directives des meilleures pratiques qui définissent des standards de qualité scientifique tout en incluant des aspects éthiques. Ces principes éthiques concernent les recherches sur l'être humain effectuées aussi bien dans les pays du Nord que du Sud. (21)

« Une recherche médicale impliquant des êtres humains ne peut être conduite que si l'importance de l'objectif dépasse les risques et inconvénients pour les personnes impliquées.» Déclaration d'Helsinki
Ces recommandations ont été successivement amendées en 1975 à Tokyo, en 1983 à Venise et en 1989 à Hong Kong.

La déclaration de Manille

Au niveau international, la déclaration de Manille en 1981 rédigée par le Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) traitait spécifiquement, pour la première fois, de l'encadrement éthique de la recherche dans les pays du Sud. Puis les « Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant les sujets humains » (en 1982, révision en 1993 et 2003. (26) (27)

La loi du 20 décembre 1988 dite loi de Huriet-Sérusclat affirme la légalité de la recherche. Elle fonde sa logique sur cinq piliers :

- Le rappel de la primauté d'une logique de protection des personnes dans la recherche biomédicale
- La définition claire du statut des deux acteurs principaux, le promoteur et l'investigateur
- La distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct
- L'obligation d'un consentement libre et éclairé

- La mise en place des CCPPRB et l'obligation de sa consultation pour tout type de recherche.

Le code Civil

« Chacun a droit au respect de son corps. Le corps humain est inviolable » (Art 16.1)

« Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité thérapeutique pour la personne » (Art 16.3)

De nombreuses initiatives, impulsées notamment par des acteurs publics internationaux (OMS, Unesco), ont été mises en place afin de soutenir la structuration des comités d'éthique et permettre le renforcement des capacités de leurs membres. En 2005, la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme de l'Unesco a consacré un de ses articles aux pratiques transnationales de recherche (28) . Depuis les vingt dernières années, de nombreux acteurs de la recherche ont mis en place des cadres normatifs soulignant l'importance du partenariat, avec les équipes de recherche locales, les comités d'éthique, les communautés et les décideurs des pays du Sud.

Deux tiers des essais cliniques des médicaments commercialisés en Europe sont effectués en dehors du Continent.

La Chine et l'Inde gagnent du terrain, mais leurs méthodes sont parfois montrées du doigt.

Exemples :

Au début de l'année 2013, des rescapés de la catastrophe industrielle de Bhopal ont appris qu'ils avaient participé à des essais cliniques : l'hôpital construit pour offrir des soins gratuits aux victimes de l'explosion d'une usine chimique, en 1984, aurait mené des études cliniques sur des patients atteints de cancer entre 2000 et 2011 sans les prévenir ni les rémunérer. Une commission enquête sur ces abus.

Près d'Indore, deux vaccins, destinés à prévenir le cancer du col de l'utérus, Gardasil (Merck&Co) et Cervarix (GlaxoSmithKline), auraient été testés sur des jeunes aborigènes par l'ONG américaine Path, sans l'accord de leurs parents. Sept patientes seraient mortes, même si l'on ignore si ces décès sont imputables aux vaccins injectés. Path affirme avoir suivi scrupuleusement toutes les règles exigées par les autorités indiennes. (29)

Les enjeux de l'éthique dans la recherche des XX^{e} et XXI^{e} siècles

(22)

Les vingt dernières années ont vu une médiatisation souvent excessive des « avancées » de la recherche avec des conférences de presse et des effets d'annonce parfois très discutables. Les retombées néfastes de ces actions médiatiques intempestives sont évidentes, notamment pour les patients. De telles attitudes ne peuvent qu'aboutir à un discrédit des structures employant ces chercheurs et à une attitude de doute sur le futur. Un ancien Ministre de la recherche exprimera la même inquiétude : « Les scientifiques qui utilisent les médias pour obtenir des moyens de recherches ou affirmer leur importance rendent un mauvais service à la science et à terme à eux-mêmes ». Lorsque les fonds de la recherche sont collectés auprès du public, l'éthique de la recherche impose naturellement une responsabilité de vraie transparence quant à l'usage de fonds dédiés.

Rappelons que le code de déontologie prévoit dans son article 14 que « les médecins ne doivent pas divulguer dans les milieux médicaux un procédé nouveau de diagnostic ou de traitement insuffisamment éprouvé sans accompagner leur communication des réserves qui s'imposent. Ils ne doivent pas faire une telle divulgation dans le public non médical ».

L'éthique de la recherche est toujours un délicat exercice d'équilibre entre la liberté d'action du chercheur, l'intérêt scientifique du travail qu'il conduit et l'utilité sociale de ces recherches. Les lois ne reflètent que la position du corps social via sa représentation démocratique à un moment donné de son histoire.

Toute proposition de recherche impliquant des sujets humains doit être soumise pour évaluation de sa validité scientifique et de son acceptabilité éthique à au moins un comité scientifique et un comité d'éthique. Ces comités doivent être indépendants de l'équipe de recherche et tout avantage financier direct ou autre avantage matériel qu'ils pourraient retirer de la recherche ne doit pas dépendre du résultat de leur évaluation. L'investigateur doit obtenir leur assentiment ou autorisation avant d'entreprendre la recherche. Le comité d'éthique procèdera aux évaluations qui lui semblent nécessaires au cours de la recherche, y compris le suivi du déroulement de l'étude.

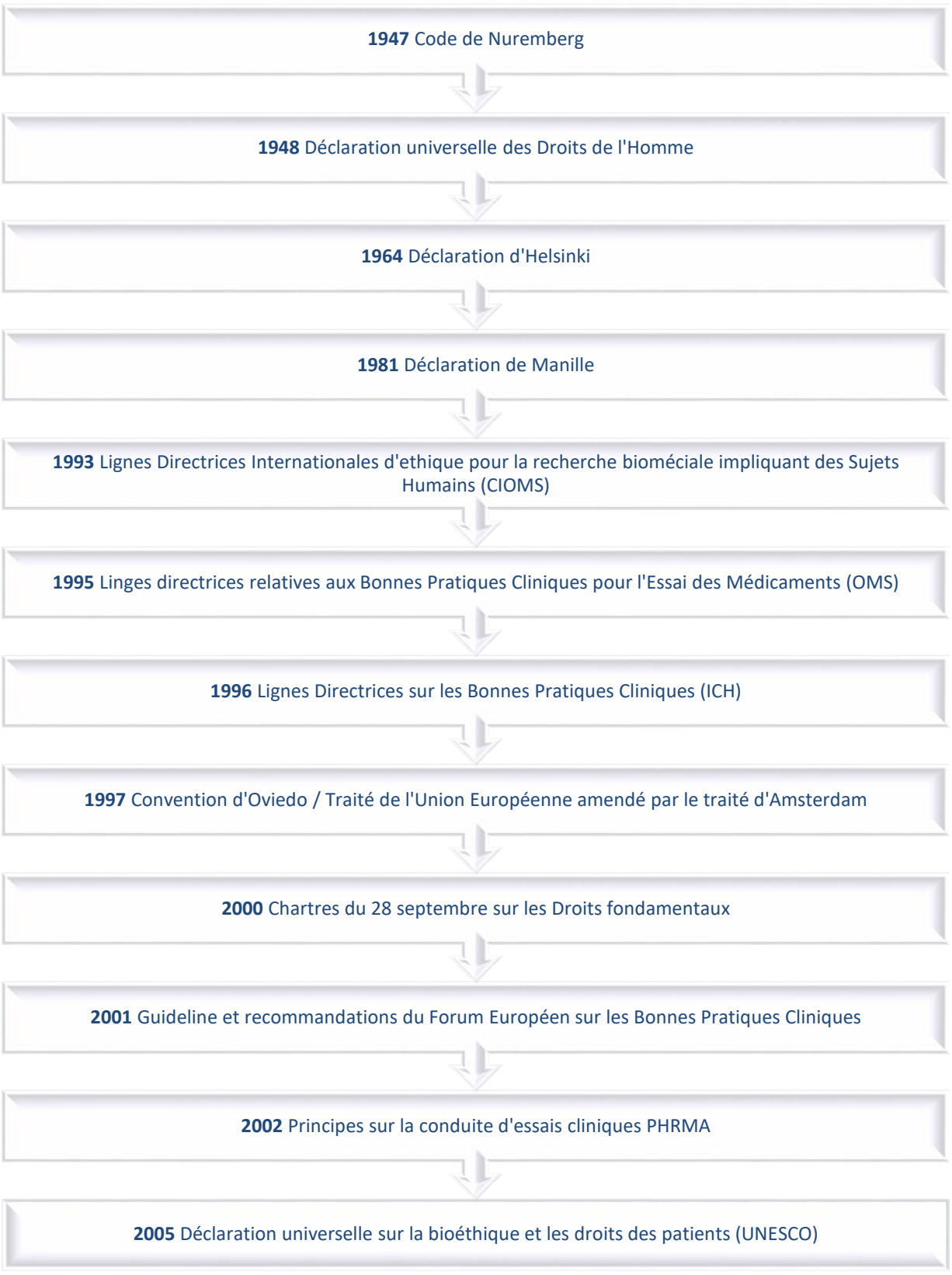


Figure n°2 : Chronologie des différents documents relatifs à l'éthique depuis le Code de Nuremberg en 1947

À travers l'ensemble de ces textes internationaux et nationaux, l'éthique du partenariat qui se dessine repose sur une « collaboration en toute réciprocité ». Elle implique les valeurs suivantes :

1) partage des décisions, des risques et responsabilités, des coûts, des bénéfices (comme les brevets, les publications) ;

2) respect mutuel ;

3) équité ;

4) confiance.

Elle nécessite aussi que les institutions de recherche du Nord renforcent les capacités des institutions du Sud avec lesquelles elles travaillent, en termes de formation et d'équipement (30)

7.2. LA CULTURE

Les cultures du monde, notamment celles du « *Nord* » et du « *Sud* » sont de plus en plus en contact les unes avec les autres, du fait des échanges commerciaux, des communications, d'Internet, des voyages, des migrations, des catastrophes.

La multi-culturalité est un état de fait lié à la juxtaposition de cultures différentes.

L'interculturalité est un processus dynamique d'interaction et d'échanges.

Les acteurs des systèmes de santé doivent prendre en compte les différences d'ordre culturel pour une prise en charge éthique des patients.

Ceux-ci peuvent avoir des difficultés d'ordre linguistiques, de codes de politesse, d'honneur ou de pudeur, leur interprétation propre (rationnelle ou non) des symptômes, leurs hypothèses et théories étiologiques, leurs traitements complémentaires traditionnels, leurs structures familiales etc.

Ce n'est que par cette prise en compte, que seront humanisés le colloque singulier, les démarches administratives, etc.

Cette prise en compte peut aider par l'expérience acquise par les acteurs de santé et par certains enseignements et formations.

A un niveau de santé publique, notamment dans le cadre d'actions internationales, surgissent d'autres questions éthiques : les essais cliniques, l'accès aux vaccins et aux médicaments.

La prise en compte de l'interculturalité, en quelque sorte prétextée par l'action de soin et de santé publique, est un moyen privilégié de comprendre la culture de l'autre.

La culture est un ensemble de règles de vie (sociales, éthiques, esthétiques...) transmises par les générations et leurs dignitaires.
Tout découle de la définition fondatrice de l'anthropologue britannique Edward Burnett Tylor (1832-1917) : *"Culture or civilization,... is that complex whole which includes knowledge, belief, art, law, morals, customs, and any other capabilities and habits acquired by man as a member of society*" ["la culture ou la civilisation est ce tout complexe qui inclut les connaissances, les croyances, l'art, le droit, la morale, les coutumes, et toutes les autres aptitudes et habitudes qu'acquiert l'homme en tant que membre d'une société"].
Dans cette définition globalisante, la culture a une fonction d'intégration individuelle dans une cohésion sociale. (31)
La diversité culturelle agit à l'intérieur d'un groupe, quelle que soit son unité. Il n'existe aucun groupe (famille, tribu, clan, peuplade, peuple, nation) qui ne soit traversé par *sa propre diversité*, parce que, aucune génération n'étant semblable à celle qui la précède, elle transforme nécessairement les valeurs qu'elle reçoit. *Transmettre, transformer*, tels sont les verbes du clivage des générations dans toute civilisation. (32)

Selon l'UNESCO : « Dans son sens le plus large, la culture peut aujourd'hui être considérée comme l'ensemble des traits distinctifs, spirituels et matériels, intellectuels et affectifs, qui caractérisent une société ou un groupe social. Elle

englobe outre les arts et les lettres, les modes de vies, les droits fondamentaux de l'être humain, les systèmes de valeurs, les traditions et les croyances. » (33)

Inter culturalité : « Renvoie à l'existence et à l'interaction équitable de diverses cultures ainsi qu'à la possibilité de générer des expressions culturelles partagées par le dialogue et le respect mutuel. » (34)

Il est vraisemblable que l'origine génétique du comportement est partagée par tous les humains en l'état actuel de l'espèce. En revanche, l'apprentissage et les expériences collectives ou individuelles sont très différents selon les civilisations et façonnent des morales originales.

L'éthique moderne se fonde autant sur des scandales historiques que sur le développement de la biologie moderne, peut-être aussi parce que celui-ci peut mener à des affaires (thalidomide ou clonage) qui engendrent l'indignation. Le danger est bien de voir l'affectif et l'émotionnel prendre la place du rationnel. (35)

8. Délocalisation des essais cliniques

8.1. INTERET DE LA DELOCALISATION

Jusqu'en 1995, les essais cliniques ont été principalement conduits aux USA, en Europe et au Japon, mais dans l'ère de la mondialisation, les industries pharmaceutiques ont fermement externalisé leurs entreprises de recherche dans les pays en voie de developpement. Selon un article de *New England Journal of Medecine* (36) il est dit qu'approximativementun un tier des essais pharmaceutiques basés aux Etats-Unis a maintenant lieu dans d'autres pays : beaucoup dans des pays en voie de developpement. Des institutions de recherches occidentales jouent aussi un rôle significatif dans des médicaments testés dans les pays en voie de developpement, avec un accent particulier pour les maladies comme le VIH/SIDA, la tuberculose et la malaria. (37)

Il est nécessaire de rationaliser et d'harmoniser les systèmes de régulation afin d'élargir l'accès aux nouvelles thérapeutiques à un plus grand nombre de pays. Ce besoin s'est traduit par la mise en place de l'ICH. (International Conference on Harmonisation : La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation dans le monde entier pour garantir une qualité sûre et efficace, des médicaments qui sont développés et enregistrés).

L'ICH regroupe les autorités compétentes des pays impactant le plus le monde pharmaceutique ainsi que des experts. Tous sont directement impliqués dans le processus de décision et représentent les corps réglementaires européens, nippons et nord-américains.

Elle comprend ainsi 6 membres fondateurs : la Commission Européenne (CE) et la Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques et des Associations (EFPIA), Ministry of Health Labor and Welfare au Japon, la Food and Drug Administration (FDA) et le Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) ainsi qu'un groupe d'observateurs incluant l'OMS, le European Free Trade Area (EFTA representé par Swissmedic Switzerland), et le Canada représenté par Health Canada. (38)

Les réglementations deviennent de plus en plus exigeantes, ce qui augmente considérablement le coût des essais cliniques, avec les répercussions que l'on imagine sur le prix final du médicament. C'est ainsi que, de plus en plus, des organismes privés proposent de conduire les essais cliniques en lieu et place des équipes universitaires ou des institutions publiques qui s'en chargeaient autrefois.

En 2000, plus de la moitié du budget dévolu aux essais cliniques était consommée par ce type de prestataires de services. Ces sociétés (CRO) identifient des sites, recrutent les patients et mènent l'étude pour le compte du promoteur.

L'intérêt d'une délocalisation des essais cliniques dans un pays du Sud peut aussi être technique et opérationnel. (39)

L'internationalisation des entreprises pharmaceutiques a commencé il y a une dixaine d'années, les organismes « délocalisent » les essais dans les pays émergents ou en développement comme la Chine, la Corée ou le Nigeria.

La réduction considérable du prix de revient des essais constitue la principale raison de cette délocalisation. En s'affranchissant des contraintes législatives, les sociétés de recherche sous contrat gagnent un temps précieux : en 2000, l'industrie pharmaceutique estimait qu'un jour de retard dans la mise sur le marché d'un médicament représentait un manque à gagner de plus d'un million de dollars. L'intérêt de cette délocalisation est aussi technique et opérationnel :

- Les patients présentent une motivation plus grande dans la mesure où bénéficier d'une prise en charge gratuite est perçu comme une chance.
- Ils sont peu soumis au risque de surcharge médicamenteuse, ce qui limite les contraintes méthodologiques et simplifie l'analyse des résultats.
- Les patients sont plus fréquemment et abondamment affectés par les évènements cliniques.

Cependant, le risque est que les procédures soient simplifiées, moins rigoureuses, voire expéditives, parce que la surveillance y est moindre.

8.2. EXEMPLE DE DERIVE SUITE A LA DELOCALISATION AU NIGERIA EN 1996

La pauvreté publique et individuelle favorise les conflits d'intérêt, la corruption et la dépendance. L'affaire du Trovan au Nigeria en est l'exemple : En 1996, suite à une épidémie de méningite à Kano au Nigéria, les chercheurs de l'industrie pharmaceutique Pfizer ont recruté 200 enfants dans un essai clinique pour tester un nouvel antibiotique appelé Trovan (ou Trovoflaxin), pas encore autorisé par la FDA, dans un hôpital local gouvernemental.

Malgré le fait que l'hôpital, assisté de l'ONG française Médecins sans Frontières, traitait déjà des enfants avec un autre antibiotique validé (chloramphenicol), le groupe de contrôle de l'essai mené par Pfizer reçut une dose réduite de cet antibiotique par rapport

aux recommandations. Or, Onze des enfants qui ont participé à cet essai sont décédés d'autres en ont gardé de graves séquelles (surdité, cécité, handicap mental) (Spiegel 2007).

Pfizer a été accusé de plusieurs transgressions éthiques telles que la conduite de l'essai sans avoir obtenu l'autorisation des instances éthiques locales ou sans avoir recueilli le consentement éclairé de la part des parents ou des responsables légaux des enfants participant à l'essai (Petryna, 2009). Il a aussi été reproché au promoteur d'avoir quitté le site une fois l'essai terminé alors que l'épidémie sévissait toujours. Le choix même du produit testé ainsi que son mode d'administration dans le cadre de l'essai sont très controversés car cette classe de traitement présente des effets secondaires très importants et est contre-indiqué pour un usage pédiatrique ; par ailleurs, c'était la première fois qu'il était administré par voie orale sur ce type de population pour cette pathologie.

Pour sa défense, Pfizer expliqua qu'ils avaient obtenu l'autorisation de la part de l'hôpital (alors qu'il n'existait pas de comité d'éthique interne) et qu'il était impossible de recueillir le consentement des parents car ils étaient illettrés.

Cette affaire est singulière car elle représente le premier procès d'une population (30 familles) des pays du sud intenté contre une industrie pharmaceutique. C'est à l'occasion du procès qu'a émergé une longue « chaine de complicités » composée des personnalités et des institutions impliquées (militaires nigérians, ministres de la santé, administrateurs de l'hôpital local, FDA, chercheurs Pfizer, etc..). Les avocats de la défense ont expliqué que les chercheurs de Pfizer avaient agi dans un contexte d'épidémie massive tuant plus de 11000 personnes. En suggérant que leurs expérimentations ne pouvaient qu'améliorer la situation dans un contexte si désespéré, la Défense trouble le critère qui permet de distinguer la démarche expérimentale d'un standard de soins. Dans ce cas, le contexte d'épidémie a été pris comme un prétexte d'urgence sanitaire qui les autorisait à intervenir.

Cette affaire illustre à elle seule, toutes les dérogations aux principes éthiques, tels que l'utilisation d'un standard de soins inférieur à celui recommandé, l'exploitation d'une communauté vulnérable (enfants), l'absence d'autorisations, l'absence de bénéfice pour les participants, etc. (40)

8.3. L'AUGMENTATION DE LA GLOBALISATION

(41)

La mondialisation économique est un développement important du dernier demi-siècle. La croissance économique tend vers l'aggravation des disparités économiques et l'exploitation des travailleurs. Depuis 2002, le nombre d'investigateur de la FDA en dehors des USA a augmenté de 15% par an, alors que le nombre d'investigateurs basés aux Etats-Unis a diminué de 5%. Afin d'illustrer ces propos, la figure n°3 montre le recrutement en phase 3 des essais cliniques parrainés par l'industrie à partir de novembre 2007 pour les 20 plus grandes sociétés pharmaceutiques basées aux Etats-Unis. Il a été constaté que près d'un tier des essais (157 sur 509) sont menés uniquement en dehors des Etats-Unis et que la majorité des sites d'étude sont à l'exterieur des Etats Unis. Beaucoup de ces tests sont conduits dans les pays en développment, notamment les pays de l'Europe de l'Est et la Fédération de Russie. (42)

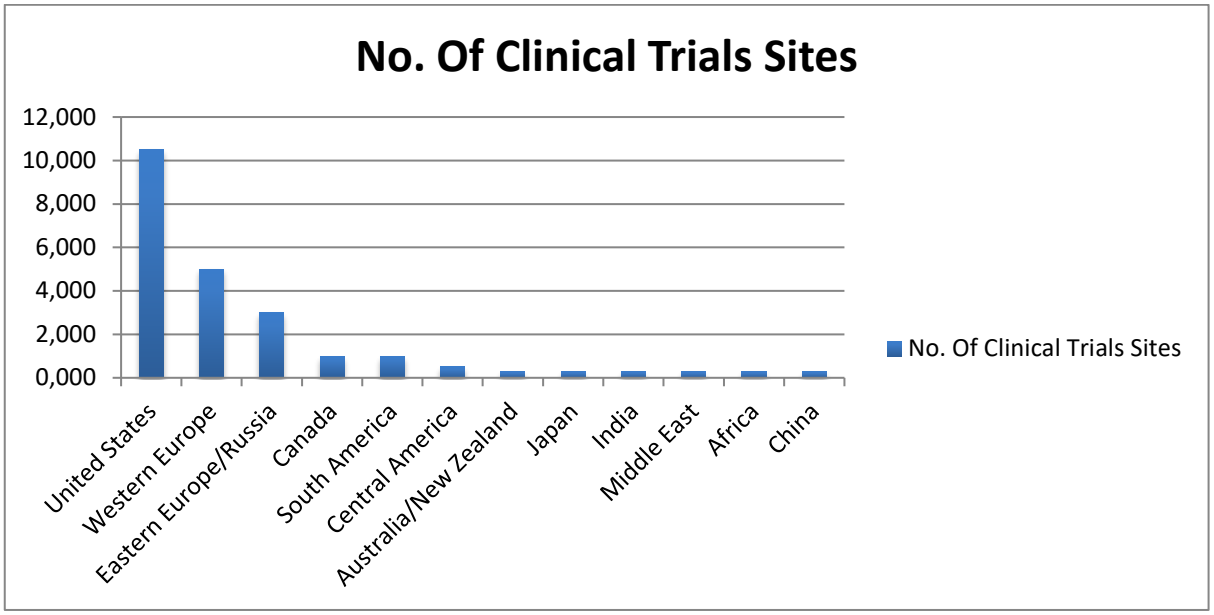


Figure n°3 : Le recrutement en phase 3 des essais cliniques parrainés par l'industrie à partir de novembre 2007 pour les 20 plus grandes sociétés pharmaceutiques basées aux Etats-Unis. (42)

La première explication est que les industries pharmaceutiques peuvent réaliser des économies en effectuant des essais dans les pays en voie de développement, de sorte qu'ils augmentent la délocalisation des études de phase 2 et de phase 3 dans des pays tel que l'Inde et l'Amérique du Sud. Une grande partie des économies réalisée est dûe aux salaires inférieurs de médecins, d'infirmières et de coordinateur d'étude dans les pays en développement.

La globalisation des essais cliniques peut également raccourcir le calendrier des essais cliniques. En 2000, le coût de développement d'un nouveau médicament était en moyenne de 802 millions $, avec des délais de recrutement réduit de moitié.

La mise en place d'essai clinique dans les pays en développement (Inde et Chine) est également attrayante, afin de surmonter les obstacles réglementaires pour l'approbation des médicaments dans ces pays où la taille de la population offre à elle seule une possibilité d'expansion du marché.

De plus, l'adoption généralisée des bonnes pratiques cliniques, des règles directrices ICH et une plus grande protection de la propriété intellectuelle dans les pays en développement peut aussi avoir contribué à la mondialisation de la recherche clinique. En effet, dans les pays développés l'environnement réglementaire est de plus en plus bureaucratique et coûteux.

Il y a des avantages évidents à réaliser des essais cliniques dans les pays en developpement. Ces avantages sont : les relations positives entre les chercheurs cliniciens dans le monde ; répondre aux questions sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments et des dispositifs médicaux qui sont dans l'intéret du monde entier. De même, la mondialisation des essais cliniques soulève des préoccupations éthiques et scientifiques. Les organismes de réglementation sont souvent structurés de manière à contrôler la qualité des données d'essais cliniques et la sécurité des médicaments et des dispositifs dans leurs marchés intérieurs. Ils ont limité l'information sur de nombreux aspects de la recherche menée en dehors de leurs territoires ou pays, y compris les sites, les chercheurs et les participants et la qualité des données d'essai. Ainsi, nous savons peu de choses sur la conduite et la qualité de la recherche dans les pays qui ont relativement peu d'expérience de la recherche clinique.

Une préoccupation majeure est la surveillance éthique de la recherche impliquant des sujets humains dans les pays en développement. De grandes disparités dans l'éducation, la situation économique et sociale, et les systèmes de soins de santé peuvent mettre en péril les droits des participants à la recherche. Il peut y avoir un manque relatif de compréhension de la nature expérimentale de produits thérapeutiques et l'utilisation de groupes placebo. Dans certains endroits, la compensation financière pour la participation de la recherche peut dépasser le salaire annuel des participants, et la participation à un essai clinique peut fournir le seul accès aux soins pour les personnes atteintes de la maladie à l'étude.

> Les solutions à long terme aux problèmes découlant de la mondialisation de la recherche clinique, il faudra entrer des intervenants dans le milieu universitaire, l'industrie et les organismes de réglementation dans le monde entier. L'avenir de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs repose sur ces questions. Un examen complet, y compris les représentants des pays développés et en développement, peut-être commandé par l'Institut de médecine ou de l'Organisation mondiale de la santé, est nécessaire pour parvenir à un consensus international sur ces questions. Nous devons veiller à l'intégrité éthique et scientifique de recherche clinique à l'échelle mondiale, promouvoir l'harmonisation de la recherche internationale, et fournir des informations sur les avantages et les risques de nouveaux médicaments et dispositifs dans les populations et les environnements dans lesquels les patients vivent, où qu'ils soient. (41)

9. Différences culturelles au sein des équipe cliniques

Au sein des équipes cliniques, comme dans la société en général, six dimensions à la différentiation culturelle peuvent être envisagées : (43) (44)

- *La distance hiérarchique* : Mesure le degré de respect dont font preuve les gens vis-à-vis de leur hiérarchie et de l'autorité.

Société à faible distance hiérarchique	Société à forte distance hiérarchique
• Faible besoin de dépendance • Inégalités sont minimisées • Hiérarchie par convenance • Les supérieurs sont accessibles • Tous doivent avoir des droits égaux • Changement par l'évolution	• Fort besoin de dépendance • Inégalités sont acceptées • Hiérarchie est nécessaire • Supérieurs souvent inaccessibles • Ceux qui ont du pouvoir ont des privilèges • Changement par la révolution

Tableau n°1 : La distance hiérarchique (44)

Classement

- Pays à faible distance hiérarchique :

Allemagne, Etat Unis, Afrique du Sud

- Pays à forte distance hiérarchique :

Chine, Inde, Brésil, France, Colombie, Thaïlande, Japon

- *Le contrôle de l'incertitude* : Degré de tolérance qu'une culture peut accepter face à l'inquiétude provoquée par les événements futurs.

Peu de stress, sentiment subjectif de bien être	**Société avec un fort contrôle de l'incertitude**
• Il faut dissimuler ses émotions et son agressivité • A l'aise dans les situations de repos, de relâchement, travailler dur n'est pas une vertu en soi • Ce qui est différent est curieux • Il doit y avoir le moins de règles possibles	• Beaucoup de stress, sentiment subjectif d'anxiété • On peut exprimer ses émotions et son agressivité mais à bon escient • Besoin émotionnel de sentiment d'occupation, une nécessité intérieure de travailler dur • Ce qui est différent est dangereux • Besoin émotionnel de règles même si inefficaces

Tableau n°2 : Le contrôle de l'incertitude (44)

Classement :

-Pays à faible contrôle de l'incertitude :

Chine, Inde, Etats-Unis, Afrique du Sud

- Pays à fort contrôle de l'incertitude :

Japon, France, Colombie, Brésil, Allemagne, Thaïlande.

- *L'individualisme et le collectivisme* : Degré de liberté d'un individu par rapport à un groupe. Degré d'autonomie d'un individu par rapport au groupe et aux normes sociales. Degré d'attachement aux valeurs communautaires comme l'amitié ou la famille. Degré de solidarité du groupe.

Société collectiviste	Société individualiste
• L'identité est fonction du groupe social auquel on appartient • Les opinions sont prédéterminées par le groupe • La transgression conduit à la honte et la perte de face pour soi même et pour le groupe • La relation prévaut sur la tâche • L'harmonie doit toujours être maintenue et les confrontations directes évitées	• L'identité est basée sur l'individu • Chacun a le droit et doit avoir son opinion • La transgression conduit à la culpabilité et la perte de respect de soi • La tâche prévaut sur la relation • Dire ce que l'on pense est la preuve de son honnêteté

Tableau n°3 : L'individualisme et le collectivisme (44)

Classement

- Pays individualiste :

Etats-Unis ; France ; Allemagne ; Afrique du Sud

- Pays collectiviste :

Colombie ; Chine ; Thaïlande ; Brésil; Japon; Inde

D'après Hofstede, le Mexique est un pays doté de valeurs collectivistes. Traditionnellement, on fait primer la famille sur tout autre aspect. Œuvrez à établir un sentiment de confiance avec votre collaborateur en affaires, et attendez de même en retour. Vos aptitudes interpersonnelles et votre capacité à construire des relations

longues et durables seront parfois plus importantes que les qualifications et les diplômes que vous présentez à vos collègues occidentaux.

- *La dimension masculine/féminine* : Degré de séparation des rôles et des taches entre les deux sexes dans la vie quotidienne.

Sociétés masculine: les rôles sont nettement différenciés et les valeurs dominantes sont la réussite matérielle et le progrès.

Sociétés féminines: Les rôles sont plus interchangeables et les valeurs dominantes sont l'attention aux autres, la qualité de vie et la continuité.

Société à faible masculinité	Société à forte masculinité
• Qualité de vie et volonté d'être au service des autres • Négociation et compromis pour résoudre les conflits • Travailler pour vivre • Sympathie pour les faibles • Dans le monde du travail, la norme est égalité, solidarité et qualité du travail • Intuition	• Ambition et besoin d'excellence • Bataille pour résoudre les conflits, le plus fort gagne • Vivre pour travailler • Sympathie pour les forts • Dans le monde du travail la norme est équité, compétition et performance • Esprit de décision

Tableau n°4 : La dimension masculine/féminine (44)

Classement :

- Pays à forte masculinité :

Japon ; Allemagne ; Colombie ; Afrique du Sud ; Etats-Unis ; Inde; Chine

-Pays à faible masculinité :

Thaïlande ; France ; Brésil

- *L'orientation Long Terme* : Mesure dans laquelle une société montre une attitude pragmatique orientée vers le futur plutôt qu'une attitude normative basée sur son histoire ou son point de vue à court terme.

Société à orientation court terme	Société à orientation long terme
• Il n'y a qu'une vérité. Souci de détenir la vérité • On dépense son argent, pression sociale pour avoir comme tout le monde, peu de fonds disponible pour l'investissement • Exigence de résultats rapides • Rigueur et stabilité personnelle, protection de son image personnelle • Respect pour les traditions • Plan d'action pour atteindre la solution	• La vérité absolue n'existe pas. Souci du respect de la vertu • Economie, épargne pour l'avenir mais fonds disponibles pour l'investissement • Persévérance avec des petits résultats pas à pas • Classification des relations par statut et respect de cet ordre • Pragmatique et pratique

Tableau n°5 : L'orientation Long Terme (44)

- Pays à faible orientation Long terme :

Etats-Unis ; Thaïlande ; Brésil

-Pays à forte orientation Long terme :

Chine ; Japon ; Allemagne ; France ; Inde

- *L'indulgence et la Contrainte* : Degré d'importance du bonheur, des loisirs, du contrôle de sa propre vie ou de la libre expression.

Société indulgente	Société Contraignante
• Permet de combler facilement les besoins de bases entrainant une vie plus épanouie • Libre expression de ses opinions est très importante • Se sent en meilleur santé et plus heureux • Optimisme • Loisirs, sports sont importants • Peu d'effectif policier même si criminalité élevée	• La vie de tous les jours est régi par des règles nombreuses et strictes • Peu de désir de libre expression • Se sent moins heureux et en moins meilleure forme • Pessimisme • L'éthique est très importante • Peu de criminalité mais importante force de police

Tableau n°6 : L'indulgence et la Contrainte (44)

Classement :

- Société indulgente :

Colombie ; Etats-Unis ; Afrique du Sud ; Brésil

- Société contraignante :

Chine ; Inde ; Allemagne ; Japon ; Thaïlande ; France

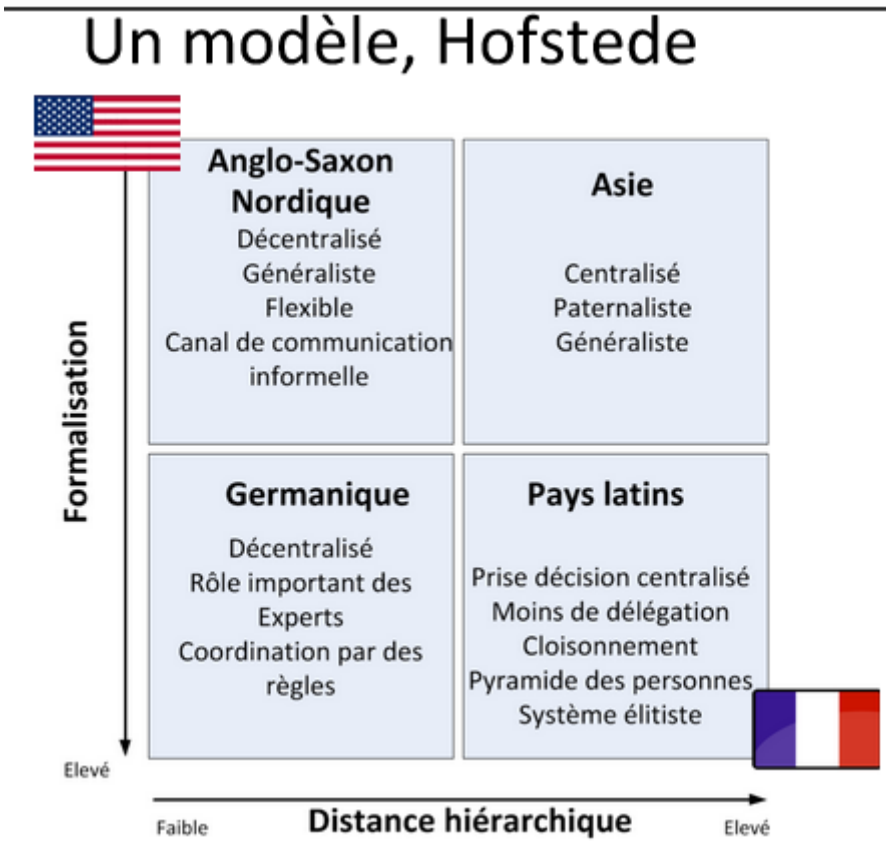


Figure n°4 : Le modèle d'Hofstede (45)

PARTIE 2

Les différences culturelles et réglementaires au sein de la recherche clinique

1. Diversités culturelles

Nous vivons dans un monde où l'inégalité entre les nations est au plus haut. Avant de commencer cette partie, je souhaiterais illustrer à l'aide d'une carte, ces inégalités.

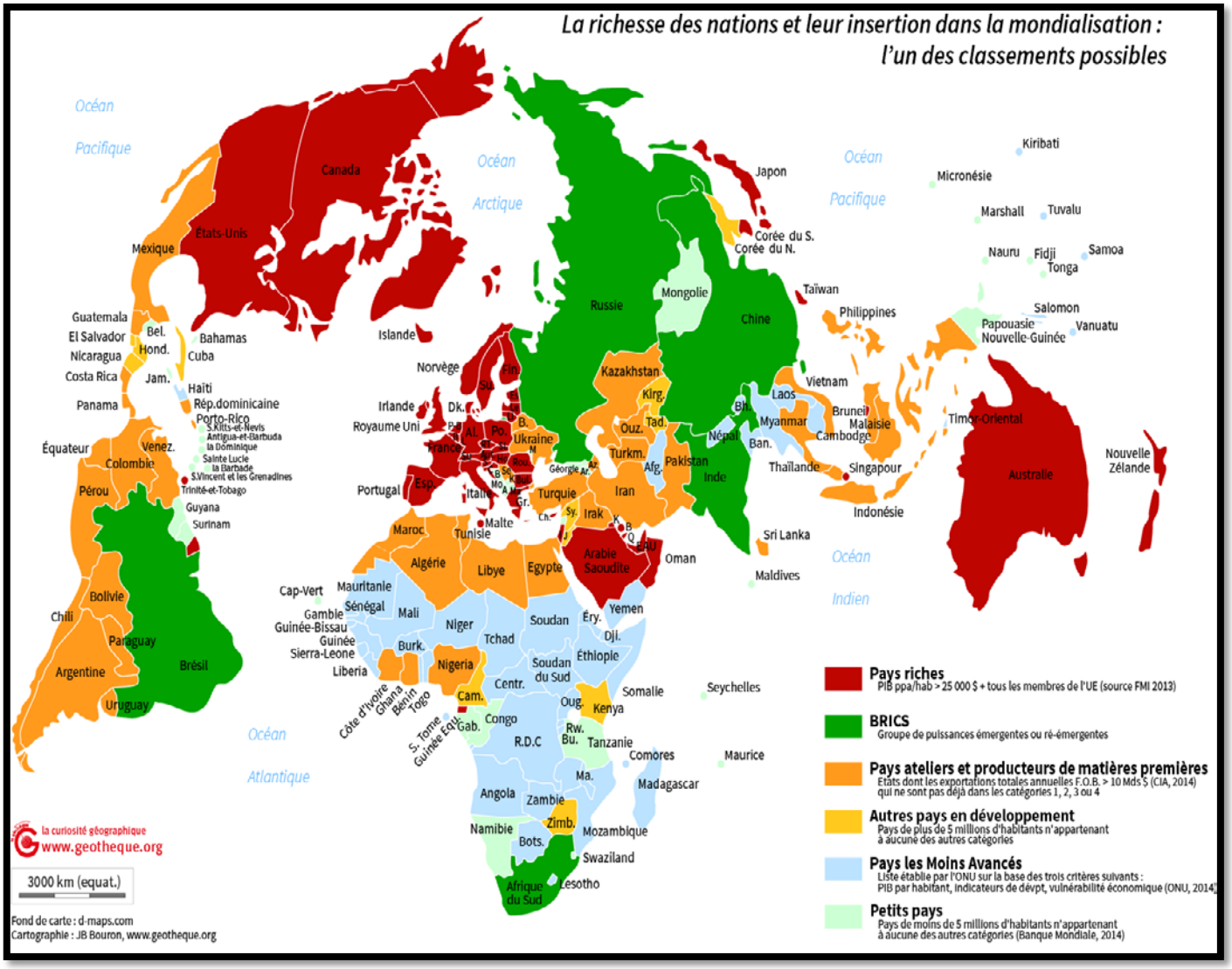


Figure n°5 : La richesse des nations et leurs insertions dans la mondialisation : l'un des classements possibles. (46)

J'ai souhaité prendre cette carte en exemple, car j'ai respecté ce classement entre les nations pour cette thèse.

Afin d’introduire cette partie, je vais d’abord illustrer le fait que les divesités culturelles sont fondamentales à connaître car la vie ou la qualité de vie de patients est en jeu lors de certains essais.

ACCIDENT DE LONDRES (47)

Cet essai a été mené dans une unité de recherche de l'hôpital Northwick Park, au nord de Londres, sous l'égide de la compagnie spécialisée américaine Parexel International, un organisme sous-traitant pour le compte de nombreuses firmes pharmaceutiques. Peu de temps après l'administration du produit, six des huit volontaires ont commencé à ressentir d'intenses douleurs (des maux de tête notamment), à transpirer, à vomir, puis à perdre connaissance.

Une réglementation contraignante : Le 11 avril 2005, l'Agence européenne des médicaments annonçait que cet anticorps monoclonal pouvait être considéré comme un possible futur "médicament orphelin", destiné au traitement d'affections rares et, de ce fait, peu rentable pour l'industrie pharmaceutique. En l'occurrence, TeGenero et Boerhringer Ingelheim souhaitaient étudier de quelle manière cette substance pourrait être utilisée dans le traitement d'une forme relativement rare de leucémie chronique.
Le 5 juillet 2005, l'agence britannique en charge des médicaments donnait son autorisation aux premiers essais cliniques dits de phase I. Elle précisait à cette occasion que cette autorisation se fondait sur les résultats des études menées sur l'animal, laissant penser que ce produit était de nature à pouvoir être utilisé contre des processus pathologiques de nature infectieuse, immunitaire ou cancéreuse. Mais cette agence soulignait aussi que les propriétés alors alléguées par le fabriquant allemand ne reposaient pas sur des bases très claires.
Cet accident survient alors que la réglementation européenne en matière d'essais cliniques de futurs médicaments est de plus en plus contraignante. La transposition en Grande-Bretagne d'une directive européenne (transposition qui n'a toujours pas été effectuée en France) veut ainsi que ce type d'expérimentation ne puisse être mené qu'après avoir reçu l'autorisation de l'agence nationale en charge du médicament et du comité d'éthique de l'institution sous l'égide de laquelle l'essai sera conduit. (48)

1.1. LES PAYS DEVELOPPES

1.1.1. La France

La recherche clinique en France

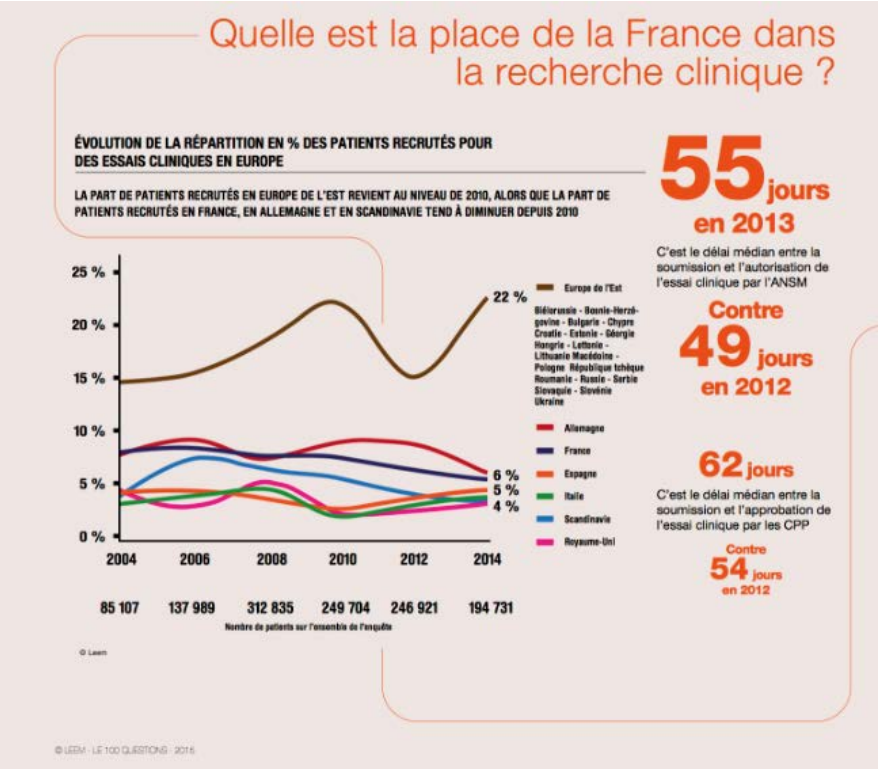


Figure n°6 : La place de la France dans la Recherche Clinique (49)

La position française s'avère fragile du fait de la lourdeur de la bureaucratie et de la montée de la concurrence des pays d'Asie du Sud-Est, d'Inde, de Chine, d'Amérique. Or cette activité représente 13 000 emplois privés en 2013 et 10 000 dans le public (chefs de projets, techniciens d'essais cliniques et attachés de recherche clinique.)

- Le nombre global d'essais cliniques réalisés en France, leur organisation, leur répartition par domaines et par phases sont des indicateurs de la vitalité et de la compétitivité de la recherche clinique française et de sa position au sein de la

recherche clinique internationale.

- En 2014, la situation de la recherche clinique française reste tendue, prise en étau entre une perception mitigée de sa qualité et de ses procédures administratives et la montée de la concurrence nord-américaine. Les États-Unis participent à près de quatre études sur cinq impliquant la France.
- La position de la France, mesurée en nombre de patients recrutés par étude, a reculé entre 2012 et 2014, passant de 38 à 23, en dessous de la moyenne européenne établie à 29 en 2014. La France reste performante dans les aires de la cancérologie (22 patients par étude contre 19 en moyenne dans le monde), des maladies rares et de l'infectiologie. (49)

L'AFCROs s'associe à l'inquiétude de France Biotech et appelle le gouvernement à une action rapide pour sauvegarder l'excellence de ce secteur de la recherche française et préserver ses emplois hautement qualifiés.

Paris, le 31 mars 2015 – L'AFCROs dénonce une nouvelle fois la perte d'attractivité de la France en matière de recherche clinique et tire la sonnette d'alarme. Depuis plusieurs mois, l'AFCROs a attiré l'attention des parties prenantes et notamment des pouvoirs publics, sur les retards pris et les risques importants d'une perte d'attractivité très rapide de la France si les situations de blocage actuelles n'évoluent pas rapidement.

L'AFCROs rappelle que de nombreux points qui avaient pourtant été annoncés par les pouvoirs publics, restent partiellement sans réponse ou sans concrétisation pratique et notamment :

- Le fonctionnement des CPP (comité de protection des personnes) dont certains ont annoncé la suspension de leur activité,
- La mise en place efficace du contrat unique pour les structures hospitalières françaises,
- Le préoccupant allongement des délais réglementaires qui se manifeste de la part de nombreuses autorités compétentes (CCTIRS, CNIL, CNOM..)

Un coup d'arrêt des essais cliniques aurait des conséquences majeures pour la France :

- Menace sur plusieurs milliers d'emplois ;
- Dégradation de l'attractivité de la France en matière d'études cliniques ;

- Perte de l'accès aux thérapies innovantes de manière précoce pour des patients français ;
- La perte d'un savoir-faire pour les cliniciens français qui ne seront plus à la pointe de la recherche mondiale ;
- Gaspillage des efforts de recherche mis en oeuvre en France.

« Des mesures de simplification réelles et efficaces sont attendues de toute urgence pour relancer la compétitivité des entreprises françaises de la recherche clinique et préserver l'excellence d'un secteur scientifique dont le haut niveau de compétence est reconnu au niveau mondial » s'insurge Denis Comet, président de l'AFCROS, qui conclut, « le gouvernement nous a promis un choc de simplification, nous l'attendions d'urgence pour sauvegarder tout un secteur et nous nous associons à l'appel lancé par France Biotech ». (50)

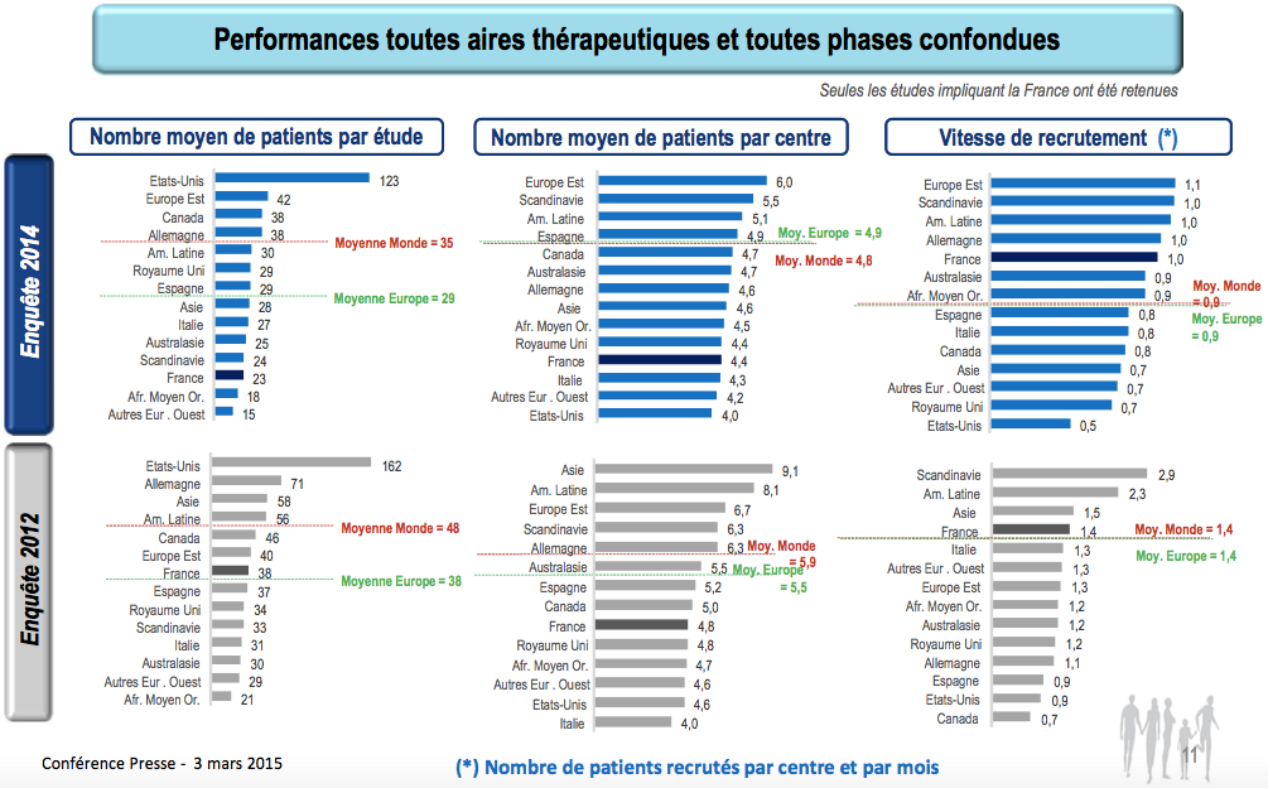


Figure n°7 : La place de la France dans la Recherche Clinique Internationale (9)

Diminution générale des ratios de performance par rapport à l'enquête de 2012.

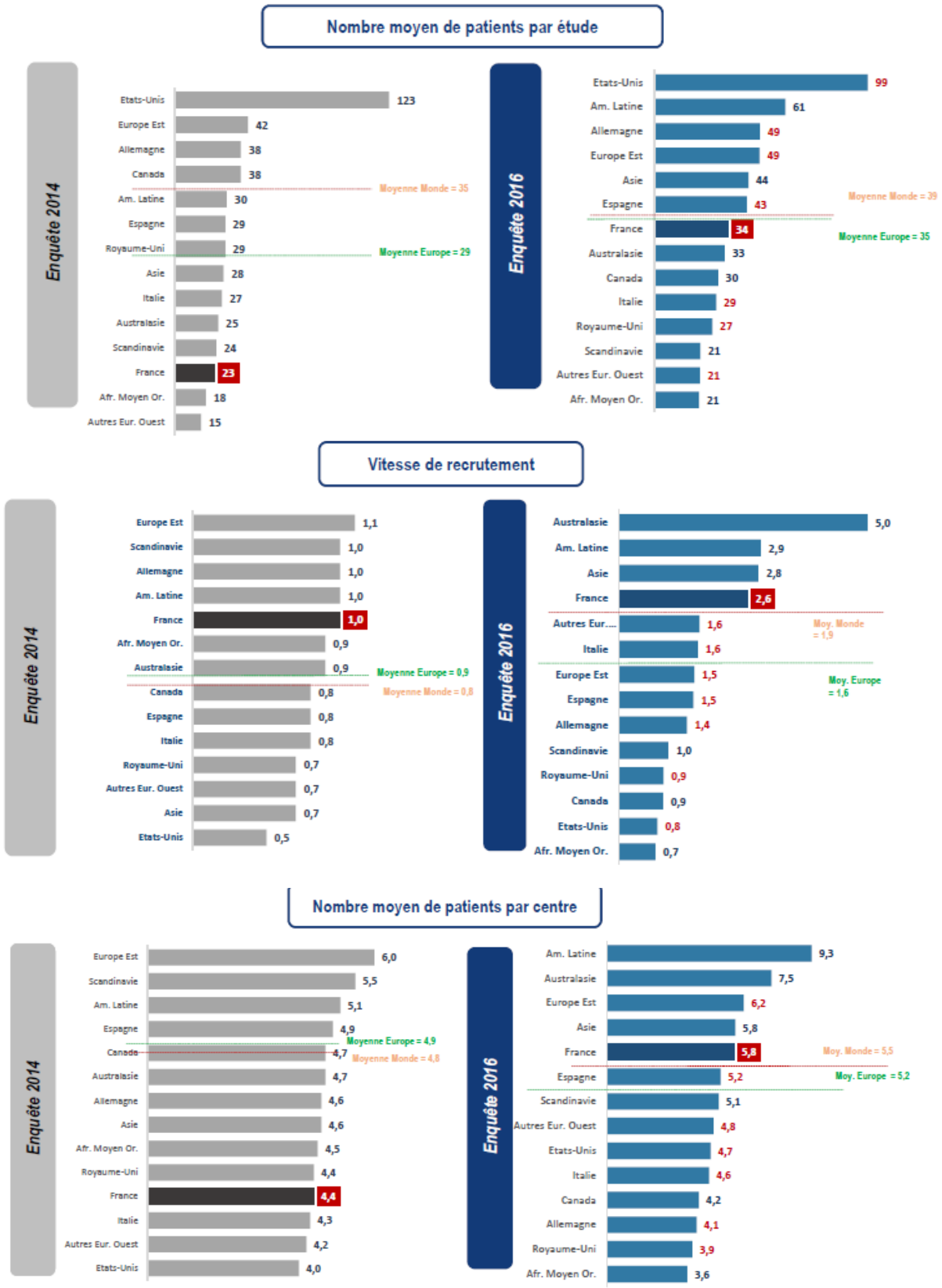


Figure n°8 : Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues) (9)

Seules les études impliquant la France ont été retenues.

En comparaison avec 2014, les chiffres montrent bien que le nombre de patients par étude, le nombre de patients par centre et la vitesse de recrutement croîent.

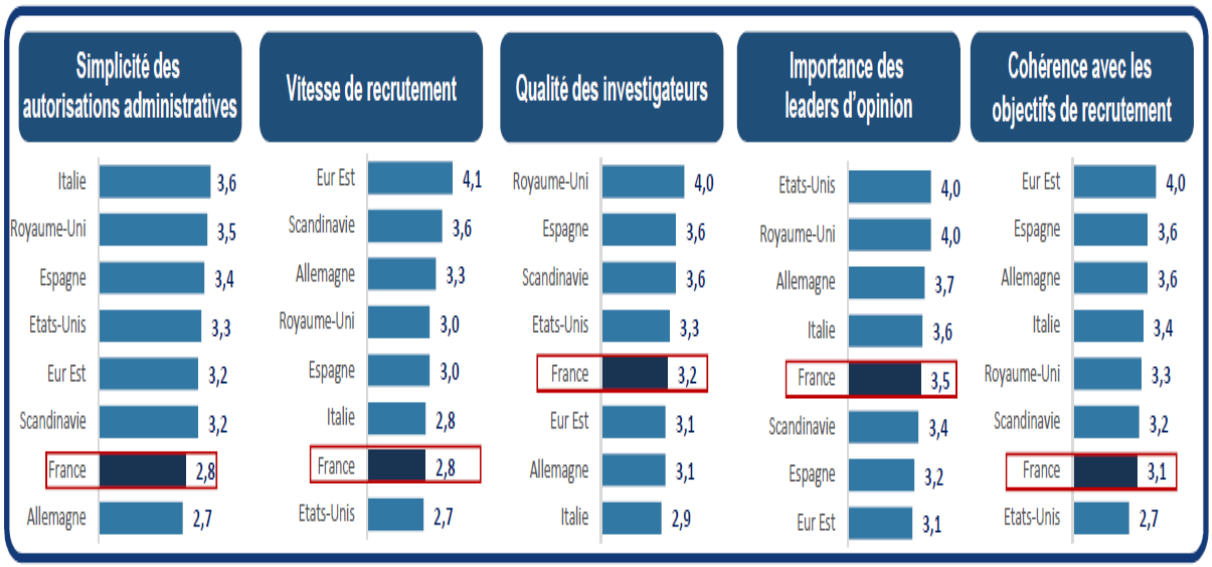


Figure n°9 : Approche qualitative : Perception mitigée de l'environnement Français de la recherche clinique. (9)

Il a été demandé aux fonctions Corporate ou Européennes des Entreprises du médicament participantes de mesurer leur perception de l'environnement et des conditions de réalisation des essais cliniques :

- Selon une liste de critères qualitatifs prédéfinis
- Avec une graduation de 1 à 5

Selon un article de février 2017 (51), il est dit que le pays s'est effondré dans les essais cliniques. Il est relégué au sixième rang européen (voir tableau n°7).

Pays	Nombre d'essais clinique de Phase III entre 12/02/2016 et 12/02/2017
Espagne	381
Allemagne	314
Royaume-Uni	211
Belgique	170
Pays-Bas	170
France	95
Italie	57

Tableau n°7 : Classement des pays en fonction du nombre d'essais cliniques (51)

« C'est un lent déclin depuis quinze ans, analyse Régine Rouzier, fondatrice de la société Cap Research. Avec la crise de 2008, les laboratoires américains ont rapatrié beaucoup d'essais aux Etats-Unis par patriotisme. Parallèlement, il y a eu l'ouverture des pays de l'Est, une concurrence moins chère. » Les centres d'essais privés comme Cap Research ont été laminés. Ils étaient encore onze en 2010, il n'en reste que trois.

L'explication tient à la fois à une application plus stricte qu'ailleurs du principe de précaution et à la lourdeur des règles françaises. Des normes qui se sont encore complexifiées avec l'affaire Biotrial : le décès d'un patient enrôlé dans un essai à Rennes a poussé l'Agence du médicament à renforcer encore les règles. Ainsi, depuis le 18 novembre 2016, les experts composant les comités de protection de personnes sont désignés par tirage au sort. « Même pour les technologies innovantes de santé, tout est mis dans le même panier, explique Maryvonne Hiance, présidente de France Biotech. Du coup, un produit d'immunologie peut être évalué par un spécialiste d'un tout autre sujet. » Un défaut d'expertise qui rallonge encore les délais.

En conséquence, les biotechs françaises vont d'emblée faire leurs études ailleurs en Europe. Signe de ces tensions entre les autorités réglementaires et les industriels, la société Carmat a suspendu ses essais cliniques en France, après le décès d'un cinquième patient, dû à une erreur humaine.

Au-delà de son impact sur la filière pharmaceutique, ce phénomène est lourd de conséquences. Premières victimes, les patients : être inclus dans un essai précoce, c'est avoir accès à un médicament innovant, parfois des années avant son autorisation. Le rayonnement scientifique de la France en est aussi affecté : les publications sont issues des hôpitaux ayant mené les études. Outre le manque à gagner pour les hôpitaux (qui perçoivent 15.000 euros par patient), estimé à 2 milliards par an par France Biotech.

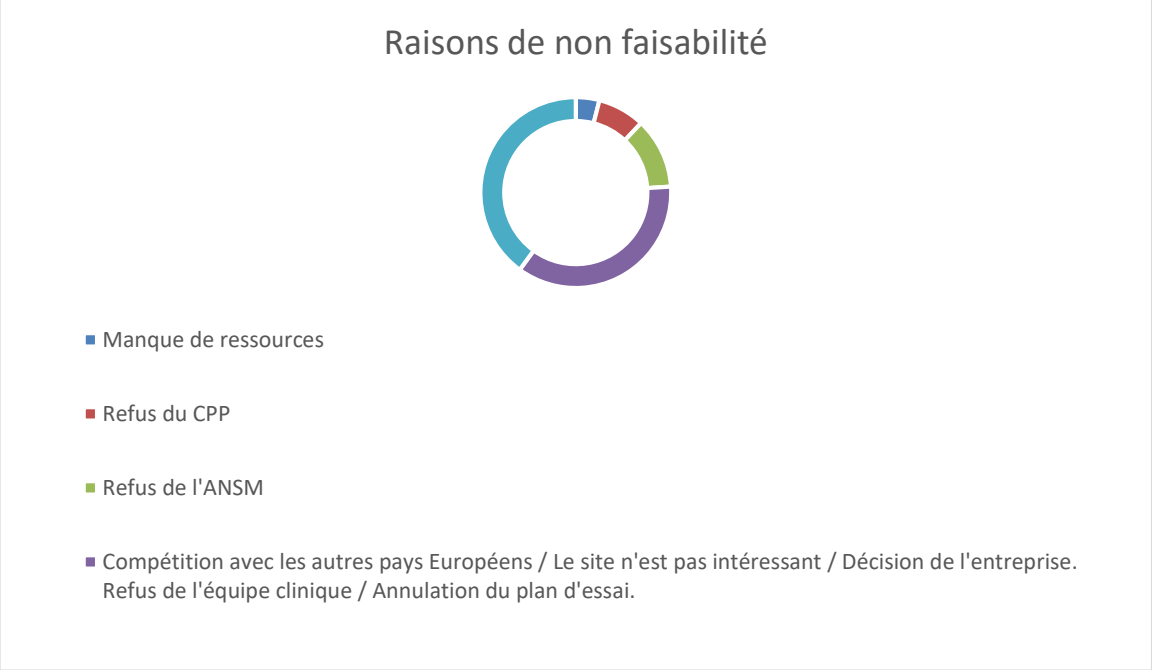


Figure n°10 : Les raisons de non faisabilité

Les autres raisons qui font qu'un essai clinique ne sera pas réalisé en France sont principalement la non faisabilité en France, le refus par l'ANSM ou par le CPP et le manque de ressources.

1.1.2. Indicateurs de performance dans la réalisation des études

Le nombre moyen de patients par étude en France passe de 23 à 34, dans pratiquement la même proportion que l'Espagne qui passe de 29 à 43, le Royaume-Uni passe de 29 à 27, l'Italie de 27 à 29. L'Allemagne et l'Europe de l'Est restent en tête pour l'Europe (49 patients par étude contre 38 et 42, respectivement en 2014).

Le nombre moyen de patients en France par étude et par centre est de 5,8. La France devance le Royaume-Uni (3,9), l'Allemagne (4,1), l'Italie (4,6), l'Espagne (5,2), les Etats-Unis (4,7) mais non l'Europe de l'Est (6,2).

La vitesse moyenne de recrutement en France par étude est de 2,6 patients par centre et par mois en 2016, loin devant le Royaume-Uni (0,9), l'Espagne (1,5), l'Europe de l'Est (1,5), l'Allemagne (1,4) et l'Italie (1,6) et les Etats-Unis (0,8).

La proportion de patients recrutés en Europe de l'Est rapportée au nombre total de patients recrutés dans les essais impliquant la France, est de 21 % en 2016 contre 22 % en 2014, une stabilité qui confirme l'importance de l'Europe de l'Est dans la compétition pour les études cliniques. (10)

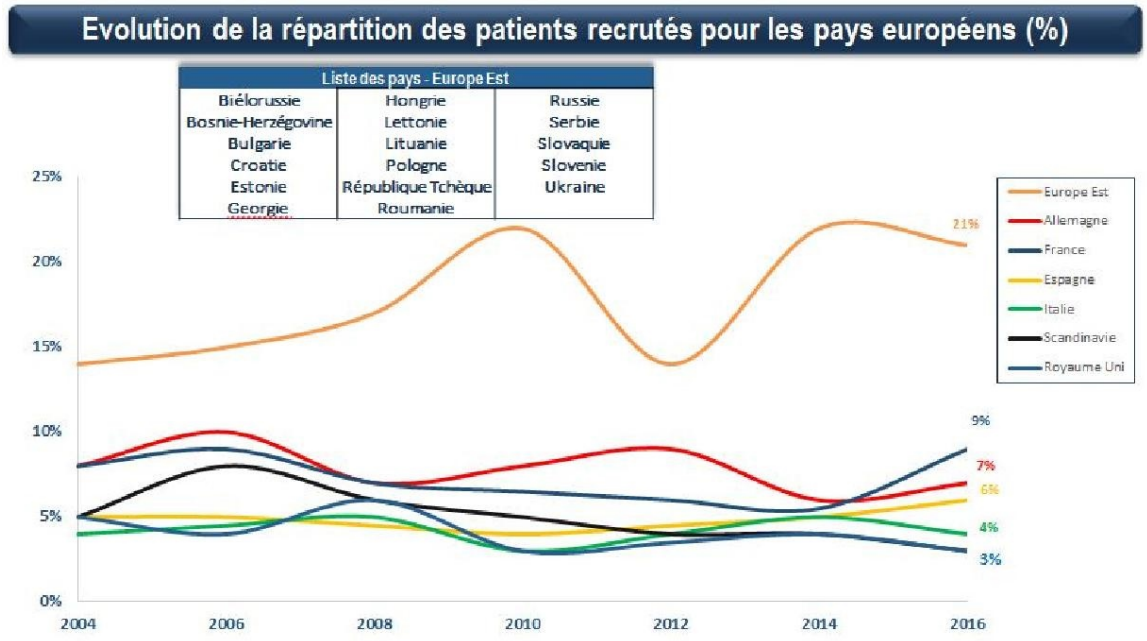


Figure n°11 : Evaluation de la répartition des patients recrutés pour les pays européens (10)

Seules les 501 études impliquants la France ont été retenues.

1.1.3. Au Royaume Uni :

En raison de quelques alertes publiques entre 1950 et 1960, plus de 200 Comités d'Éthique locaux se sont développés partout au Royaume-Uni afin de localement répondre aux questions sur les essais cliniques. Le NHS met réellement en place les REC en 1991, suite à la publication des instructions du UK Health Department (Ministère de la Santé du Royaume- Uni), connu sous le nom The Red Book. Cependant, face à la multiplicité des dossiers de demande d'AEC auprès des REC (1 dossier par site d'investigation), le Ministère de la Santé met en place des REC multicentriques en 1997. Chacun était responsable d'une région et examinait les demandes d'autorisation de plusieurs sites.
Cette volonté de standardiser a été assez mal accueillie par les REC locaux qui souvent refusaient les EC autorisés par les REC multicentriques. En 2000, afin de palier à ces tensions, le Ministère de la Santé britannique a créé le Central Office for Research Ethics Committees, un nouvel organisme responsable de la coordination de tous les RECS.
Le Royaume-Uni compte 90 REC dont 7 au Pays de Galles, 9 en Écosse et 2 en Irlande du Nord. Ils sont souvent basés dans les hôpitaux locaux et constitués de professionnels de santé, de patients, d'avocats et de membres du public n'ayant aucun lien avec le milieu médical. (52) (53)

Le Royaume Uni est un des pays hébergeant le plus grand nombre d'essais cliniques. En effet, de 2005 à 2011, il se range à la 5ème position avec 313 demandes.

En 2014, d'après le MHRA, le nombre de demandes a atteint le quota de 760. Ces chiffres s'expliquent par son savoir-faire en management des essais cliniques. Il excelle particulièrement dans la réalisation de la phase 1. En effet, (Clinical trials submitted in marketing-authorization applications to the European Medicines

Agency Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites Containing data from 2005 to 2011 EMA 2013) le pays pilote le plus grand nombre d'essais cliniques de phase 1 depuis 2013 mais est cependant moins performant en matière de phase 3. (54)

L'impact du Brexit : Bien que le Royaume-Uni a déjà son propre dispositif règlementaire encadrant les études cliniques et les autorisations de mise sur le marché, la perte possible de l'accès à la procédure d'enregistrement centralisée auprès de l'EMA risque de ralentir l'accès au marché en pesant sur les capacités de revue de dossiers du MHRA (« Medicines and Healthcare products Regulatory Agency »).
Par ailleurs, l'intégration dans des études cliniques pan-européennes pourrait devenir plus difficile et nécessiter la mise en œuvre d'études cliniques spécifiques pour l'enregistrement au Royaume-Uni.
Enfin, le siège actuel de l'EMA basé à Londres pourrait être relocalisé hors du Royaume-Uni. (55)
Avec une nation de seulement 60 millions d'habitants en comparaison à l'Europe qui en compte 500 millions, l'attractivité du Royaume Uni va être réduit s'il ne fait pas partie de l'EEE. En quittant l'UE, les données cliniques britanniques seront interprétées comme des données auxiliaires, supportant uniquement les données obtenues à travers les essais menés en Europe.
Ainsi la gestion et la localisation des essais cliniques seront tournées vers un autre pays avec un niveau de compétence similaire. Les industries pharmaceutiques vont donc favoriser la réalisation des essais cliniques dans d'autres états membres qui leur permettent d'accéder à un marché plus large.
Cette pénurie sera au détriment des britanniques qui n'auront plus accès aux médicaments expérimentaux dans le cadre des essais cliniques. Certains patients atteints de maladies graves et rares auront plus de difficultés à participer aux études dont les essais représentent un espoir de survie.

1.1.4. Aux Etats-Unis

Le Federal Food Drug and Cosmetics Act définit le médicament comme *tout produit utilisé pour le diagnostic, le soin, le traitement ou la prévention d'une maladie dont l'action affecte la structure ou le fonctionnement du corps humain.*

L'Agence américaine a été créée beaucoup plus tôt que l'agence européenne. La création de l'Agence européenne s'est faite parallèlement à la mise en place de l'Union Européenne.
La FDA a un rôle plus large que son homologue européenne puisqu'elle s'occupe également de la nourriture, des dispositifs médicaux ainsi que des cosmétiques en plus des médicaments.
L'activité de l'EMA est quant à elle dédiée aux médicaments à usage humain et vétérinaire et elle a donc un rôle plus restreint.
L'agence européenne est basée à Londres (pour le moment, car elle va devoir déménager à cause du Brexit) et dispose d'un lieu unique pour son siège alors que l'agence américaine dispose de nombreux bureaux locaux. Notons que l'agence européenne polarise les ressources scientifiques des différentes autorités nationales des Etats Membres.
Chaque Etat Membre garde, par l'intermédiaire des Agence Nationales, un certain pouvoir au sein de l'Europe. Une différence notable entre l'Europe et les Etats-Unis est le nombre de langues utilisées au sein des deux zones : aux Etats-Unis l'anglais est de factola seule langue officielle ; l'Union Européenne compte, quant à elle, 23 langues officielles.
La hiérarchisation de la législation présente des similitudes dans les deux zones. En effet elle est pour une partie contraignante et pour une autre non contraignante. (56)

1.1.5. Japon

Le Japon est un des pôles moteurs en recherche biologique et médicale à l'échelle internationale. Il occupe actuellement le 3ème rang mondial en termes de production scientifique dans ce secteur, derrière les Etats-Unis et la Chine. Les lignes de force japonaises se situent historiquement dans le domaine de la cancérologie (2ème producteur scientifique), ainsi qu'en immunologie et en neurosciences (4ème producteur). En termes d'impact, selon un récent classement établi par Thomson Reuters, le Japon occupe le 4ème rang mondial en immunologie, le 5ème en biologie et biochimie, et le 6ème en pharmacologie, toxicologie et en génétique.

Le Japon se distingue particulièrement dans le domaine de la recherche sur les cellules souches iPS, découvertes par le Pr Yamanaka, prix Nobel de médecine en 2012. Il occupe la 2ème place mondiale en nombre de publications sur ces cellules et le gouvernement japonais finance des projets d'envergure afin d'accélérer leurs applications pour un usage en médecine régénérative. Un autre secteur prioritaire pour le gouvernement japonais est celui lié au vieillissement, la population japonaise étant la plus âgée au monde. Les programmes ciblent à la fois le volet santé avec notamment la recherche sur les maladies neurodégénératives, et l'approche technologique avec l'apport de la robotique et des TIC. Les nouvelles technologies thérapeutiques et de diagnostic font aussi l'objet d'une attention toute particulière, dans l'objectif de développer le secteur de la médecine personnalisée. Enfin, le Japon continue d'attribuer d'importants moyens aux recherches sur le cancer, les maladies infectieuses et dans le domaine de l'imagerie biomédicale. (57)

Une grande partie de la recherche académique biomédicale est effectuée dans les universités japonaises, notamment au sein de quelques grandes universités nationales. Un autre acteur incontournable dans ce domaine est le RIKEN, organisme de recherche indépendant sous tutelle du ministère chargé de la recherche. Enfin, des centres ou instituts nationaux, en général indépendants ou rattachés au ministère de la santé, jouent

également un rôle majeur dans des domaines de pointe de la recherche biomédicale japonaise.

Les universités japonaises constituent le principal acteur de la recherche scientifique au Japon. Étant pluridisciplinaires et généralistes par nature, on peut trouver, dans chaque université, des équipes travaillant sur la plupart des thématiques de la recherche biomédicale.

Avec un budget global annuel de l'ordre de 220 milliards de yens (1,6 Mrd€), l'Université de Tokyo se situe au premier rang des universités japonaises pour la plupart des critères. C'est également le premier acteur de la recherche japonaise en nombre de publications à fort impact, d'après l'étude Thomson Reuters de 2014. L'*Institute of Medical Science of the University of Tokyo (*IMSUT), avec un budget annuel d'environ 9 milliards de yens (64 M€) et plus de 700 chercheurs et techniciens, est le principal centre de recherche biomédicale au sein de cette université. Créé en 1892 et anciennement connu comme *Institute of Infectious Diseases*, ce centre possède une forte expertise en immunologie, ainsi qu'en oncologie. La faculté de médecine de l'Université de Tokyo, avec en particulier le *Center for Disease Biology and Integrative Medicine* (CDBIM), est le deuxième pôle de recherche biomédicale au sein de l'université. Une autre faculté, la *Graduate School of Frontier Sciences*, est également très active dans ce domaine, notamment en génomique et en biologie computationnelle. Notons également que l'Université de Tokyo comprend deux grands hôpitaux universitaires, qui constituent un cadre idéal pour la recherche translationnelle : le plus ancien et le plus grand est le *University Hospital*, un hôpital généraliste d'une capacité de 1210 lits, tandis que *l'Institute of Medical Science* possède son propre hôpital de 135 lits, spécialisé dans les thérapies innovantes pour les maladies infectieuses, les maladies auto-immunes et le cancer. (58)

1.2. PAYS EMERGENTS : BRICS

Les BRICS sont cinq puissances régionales qui jouent un rôle de moteur économique et qui ont des ambitions continentales. L'une d'elles, la Russie, a la particularité d'être un ancien pays du « Nord » effondré par la transition brutale du communisme au capitalisme sauvage, on peut parler d'un pays « ré-émergent ». Le groupe des BRICS ne compte que 5 pays, mais près de la moitié de la population mondiale (dont les deux pays les plus peuplés), et un quart du PIB mondial en PPA (dont le 2e et le 3e PIB mondial). Trois de ces pays sont des puissances nucléaires actuelles. (46)

Malgré leurs diversités économiques et culturelles, les BRICS, sont confrontés à des difficultés de soins de santé identiques, y compris l'accès aux services de soins et aux médicaments, des coûts de santé en hausse, des maladies infectieuses comme le VIH et la tuberculose ainsi que la prévalence croissante des maladies non transmissibles.

1.2.1. 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 supplémentaires.

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 XVIème 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.

A partir de la moitié du XVIème 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 XIXème siècle (majoritairement portugaise) et au début du XXème siècle. Cette dernière vague venait principalement d'Italie, Allemagne, Espagne, Pologne, Liban, Syrie, Ukraine, Japon, Chine et Corée. (59) 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) a une répartition hétérogène au niveau géographique et le pays peut être divisé en différentes régions en fonction de l'ethnie de ses habitants. (59)

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 affirmantque « tout le monde a droit à la santé et que l'Etat 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 » (60).

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 principes :

- 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 elles, à des sociétés d'assurances santé privées (*planos de saudé*).

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.

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.

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, catégorie 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 pathologies.

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.

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 recrutement. 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 d'un praticien, décision souvent prise par le patient sans poser et se poser de questions.

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. (59)

Enjeux éthiques de la rencontre entre la biomédecine humaine et la médecine traditionnelle dans des villages autochtones de l'Amazonie Brésilienne :

> Dans ces villages, les plantes médicinales répondent d'abord et avant tout aux besoins de soins domestiques. L'ingestion de certaines de ces plantes considérées comme « savantes » sert aussi au chamane dans sa pratique diagnostique. L'introduction de médicaments pharmaceutiques « humanitaires » dans ces contextes a, elle, souvent inhibé les médecines traditionnelles pourtant vitales pour ces populations.
>
> Les uns se voient confinés à des protocoles, des rituels et des codes de déontologie étrangers aux besoins des populations dans certains contextes, les autres se voient perdre tout autonomie dans l'exercice de leurs médecines, dont les produits doivent être approuvés par des procédés étrangers à la logique de leurs usages. (61)

1.2.2. Russie

Cette partie se base sur une enquête menée en 2013 par l'association suisse indépendante : la Déclaration de Berne. (62)

Alors que les premiers essais cliniques de médicaments menés en Russie remontent au début des années 1990, c'est seulement à partir de 1997 que leur nombre a notablement augmenté, triplant quasiment d'une année à l'autre.
En 2011, 33% des médicaments autorisés par la FDA US, et 48% de ceux homologués par l'EMA reposaient sur des données générées par des recherches cliniques en Russie et en Ukraine.
En 2012, 916 nouveaux essais cliniques ont été approuvés par le Ministère de la Santé Russe, tous types confondus, soit une augmentation de 60% par rapport à l'année précédente.
En Russie, les patients sont parfois recrutés pour des essais cliniques par leur médecin habituel (dans ce pays, les consultations sont gratuites et les médecins sont « attribués » selon le domicile du patient), qui leur propose de participer à une étude en guise de traitement standard.
La deuxième option : le recrutement se fait via des formulaires sur internet (sites internet des hôpitaux, forums etc.). Le patient peut aussi entrer en contact avec l'hôpital ou le médecin-investigateur de son propre chef. Le formulaire de consentement éclairé lui est donné pour quelques jours. Si le patient accepte de participer, il est obligé de se rendre fréquemment à l'hôpital pour des prélèvements de sang et autres examens. Le promoteur de l'essai a l'obligation de payer une assurance médicale pour chaque participant (selon l'Arrêté du gouvernement russe du 13 septembre 2010.

Les motivations des patients russes à participer aux essais cliniques

Les médecins et les employés des sociétés pharmaceutiques interrogés constatent l'augmentation considérable du nombre d'essais cliniques internationaux, suisses en particulier, en Russie depuis trois ans. D'après eux, ce sont des motivations d'ordre scientifique ou curatif qui poussent les malades russes à y participer. Les membres de comités d'éthique interrogés estiment pour leur part que les patients sont motivés par la perspective de bénéficier d'une plus grande attention de la part du médecin, laquelle « n'est pas garantie en Russie » en dehors des essais cliniques en raison de la déliquescence du système de santé publique.

Pourtant, certains patients expliquent qu'ils ont choisi de participer à un test de médicament suisse à cause de la politique de l'État russe d'imposer des médicaments de basse qualité et même « mortellement nocifs » (dits « génériques » ou « analogues bio »), même si certains sont contrariés par la nécessité de se rendre chez le médecin plus fréquemment que pour un traitement ordinaire. Contrairement aux génériques de production russe, les médicaments suisses jouissent d'une bonne réputation en Russie, quand bien même ils sont encore au stade expérimental. Globalement, un médicament expérimental suisse est perçu par les patients comme moins dangereux qu'un médicament russe déjà enregistré.

Du côté des médecins : motivations financières et conflits d'intérêts

Les médecins russes ont une motivation financière très forte, car la rémunération pour la conduite de tests de médicaments peut représenter jusqu'à plusieurs fois leur salaire (en Russie, le salaire moyen des médecins est très bas). Les conflits d'intérêt sont omniprésents, et seul le serment d'Hippocrate protège le patient.

Selon un témoignage recueilli dans le cadre de l'enquête, il y aurait par ailleurs des cas de corruption parmi les médecins-investigateurs. Toujours selon cette source, il ne s'agirait toutefois que de « quelques escrocs ».

Selon les informations données par la Ministre russe de la Santé, Veronika Skvortsova, le salaire moyen d'un médecin représente en moyenne quelque 1000 euros par mois. D'après des sondages réalisés par des agences en ligne spécialisées (63), le salaire moyen

d’un neurologue à Moscou ou à Saint-Pétersbourg oscille entre 600 et 1000 euros par mois, tandis qu’un ophtalmologue dans une petite ville de province ne gagne parfois que 200 euros. Le médecin-chef d’un hôpital peut gagner jusqu’à 2500 euros par mois en province, et jusqu’à 5000 euros à Moscou, ce qui reste cependant nettement inférieur à son homologue états-unien ou européen.

La difficulté de quitter un essai

Considérant les médicaments russes comme nocifs, la majorité des patients redoute par-dessus tout de ne plus pouvoir prendre part à un essai clinique. Certains patients ont ainsi peur d'abandonner un essai en cas de doutes : *« je sais qu'après, on ne me proposera plus une seule étude et je n’aurai plus aucun traitement »*, confie une patiente.

1.2.3. L’Inde

L’Inde est devenue une destination préférée pour les essais cliniques avec presque 20 à 30% des activités mondiales. (64)

De nombreuses raisons expliquent cet accroissement : près de la moitié du coût d’exploitation, faible coût par patient, des professionnels de santé anglophones et qualifiés, grand pool de patients avec des sujets avec de grandes diversités ethniques, des institutions bien équipées technologiquement. Un recrutement facile et rapide.

Cependant, cette tendance conduit à des cas de consentements éclairés insuffisants et un traitement contraire à l’éthique.

Les études pré-cliniques et cliniques sont ainsi controlées en vertu de règlement strict du gouvernement dans la plupart des pays, conformément aux guidelines internationales à l’éthique et à la réglementation locale.

1.2.4. Chine

La Chine est devenue le second consommateur mondial de médicaments prescrits. Devançant les Etats-Unis, la Chine devance désormais le Japon, relégué au troisième rang. Selon les prévisionnistes, le marché américain sera toujours le premier au monde en 2020.

Le marché mondial a dépassé 1000 milliards de dollars (93 milliards d'euros) en 2016. Les dépenses de médicaments dans le monde atteindront alors 1400 milliards de dollars (contre 1085 milliards en 2016), prévoit le cabinet d'étude QuintilesIMS. La part de marché des États-Unis sera de 49% contre 8,5%pour la Chine et 14,3% pour l'Allemagne, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni. (65)

En mars 2017, l'Agence nationale du médicament (CFDA) a décidé d'assouplir la réglementation sur l'entrée des médicaments produits par les laboratoires pharmaceutiques étrangers. La Chine veut ainsi monter en gamme dans la médication et bénéficier des nouveaux traitements arrivant sur le marché mondial.

Bi Jingquan, le patron de la CFDA tient à « *éliminer les régulations irraisonnables* », provoquant des retards dans l'approbation de nouveaux médicaments, développés par des sociétés pharmaceutiques étrangères.

Le temps d'attente et les exigences demandées freinent la commercialisation d'un médicament en Chine.

Autre élément, l'agence met du temps pour approuver les molécules, en raison d'un sous-effectif chronique. La CFDA a estimé que ce retard peut prendre de 14 à 42 mois en Chine, selon le type de médicaments.

Néanmoins, la Chine veut aller plus vite et apporter plus de qualité en termes de traitements thérapeutiques. Pour le gouvernement, ce serait l'occasion de faire reculer la défiance qu'éprouvent les Chinois à l'égard du système de santé de leur pays.

De plus, le marché des médicaments atteindrait jusqu'à 185 milliards de dollars (174 milliards d'euros) en 2018, selon IMS Health. Un chiffre important en raison de la

hausse de la classe moyenne dans le pays, le vieillissement de la population et des malades chroniques. (66)

La différence dans la relation entre le patient et le médicament est une autre raison pour laquelle la médecine traditionnelle se prête mal au système de développement des médicaments occidentaux.
Pour Zhang Xiaorui, coordonnateur de l'OMS pour les médicaments traditionnels, "vous ne pouvez pas utiliser la même approche qu'avec le développement des médicaments. Les médicaments traditionnels dépendent non seulement du produit, mais également du praticien." (67)

1.2.5. Afrique du Sud

L'Afrique du Sud est classée dans les pays émergents, avec un système efficace reconnu internationalement pour la réglementation des médicaments. L'Afrique du Sud a également des liens étroits avec les pays africains voisins. (68)

En Afrique du Sud, le Conseil de contrôle des médicaments sud-africain est nommé par le ministre de la Santé et dispose d'un personnel employé pour superviser les essais cliniques, l'enregistrement des médicaments, la surveillance des effets indésirables des médicaments, et l'utilisation de médicaments non enregistrés, et autres responsabilités.

Le Conseil a reconnu un certain nombre de défis dans l'autorisation des essais cliniques :

- S'assurer que le consentement est compréhensif ; des mots comme « placebo » ne ne sont pas traduits facilement dans les langues africaines, de plus certains participants sont analphabètes.
- Veiller à ce que le respect et la confiance des patients ne soient pas compromis par des incitations financieres qui incitent l'investigateur à inclure des patients dans les essais cliniques.

La résolution de ces problèmes est compliquée car la plupart des essais cliniques proposés conduits en Afrique du Sud sont conçus et développés par une entreprise située dans un autre pays. Généralement un pays développé comme les Etats- Unis. Ces essais impliquent généralement des partenariats de recherche où le partenaire des pays développés est dominant.

Par exemple ; concernant le brevet US-base, les protocoles multicentriques sont conçus pour les participants qui ont une assurance santé. La protection des participants qui dépend d'un secteur de l'assurance privée est inappropriée pour les patients du secteur public dans les pays pauvres où les citoyens ne disposent pas d'assurance maladie n'ont pas le droit de recourir à des avocats en cas de problème.

Les « BRICs » : Le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine, ont été mis « ensemble » par l'économiste de Goldman Sachs Jim O'Neill il y a une décennie, comme quatre des grandes économies se développant les plus rapides du monde. Mais dans chaque cas leur richesse est beaucoup plus récente et souvent plus concentrée que les pays Européens. Les sytèmes de santé publique sont plutôt différents. Tandis que le Brésil a une structure de services médicaux semblable à celle au Royaume Uni. En outre, la Russie a plus de professionnels de santé par individu comparé aux pays Occidentaux mais comme la Chine, les choix de style de vie de sa population font la tâche de fournir un régime interminable aux services médicaux. Le système de santé de l'Inde souffre de l'insuffisance de financement sérieuse, bien qu'avec le travail novateur sur des coûts, tandis que le système de la Chine sert sans doute le rural pauvre mieux que l'urbain riche.

1.3. Les Pays en voie de développement

1.3.1. Définition **:**

Pays passant d'un état de sous-développement chronique au processus de développement (transformation économique et sociale induite par un taux de croissance ; expansion).

Les Pays LDC (Least Developed Countries) sont des pays reconnus par l'ONU comme étant les pays les moins avancés: Afghanistan, Angola, Bangladesh, Bénin, Bhoutan, Burkina Faso, Burundi, Cambodge, République Centrafricaine, Comores, République démocratique du Congo, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Gambie, Guinée, Guinée équatoriale, Guinée-Bissau, Haïti, Kiribati, Laos, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritanie, Mozambique, Myanmar, Népal, Niger, Ouganda, Rwanda, ÎlesSalomon, Samoa Sao Tomé et Principe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Soudan du Sud, Tanzanie, Tchad, Timor Leste, Togo, Tuvalu, Vanuatu, Yémen, Zambie. Au cours de cette partie, je ne prendrai que quelques pays en exemple et je rajoute l'Argentine et les pays du Moyen-Orient à la liste des pays en voie de développement afin de les différencier aux pays développés et les pays BRICS.

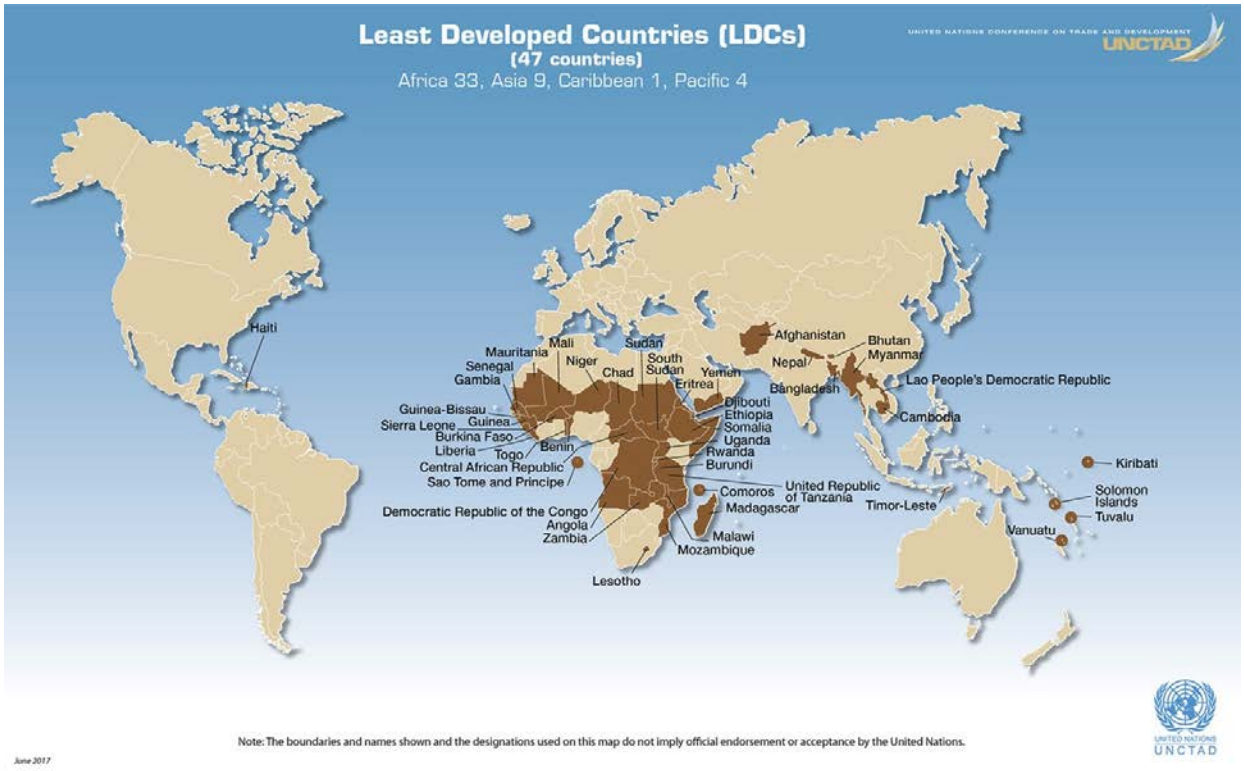


Figure n°12 : Les Pays en voie de développement reconnus par l'ONU (69)

Le respect des médecines traditionnelles est un objectif explicite de l'Organisation mondiale de la santé depuis 1978. Or, si on admet la richesse de ces médecines et la diversité culturelle qu'elles traduisent, si on sait que plus de 80% des populations du monde en « développement » dépendent d'elles et qu'elles constituent depuis toujours un réservoir précieux dans lequel puisent les savoirs scientifiques, elles ne sont encore aujourd'hui que peu reconnues. Il importe donc de s'interroger sur les principes éthiques qui interviennent dans la reconnaissance de leur efficacité, de leur développement et de leur renouvellement.

Beaucoup de documents internationaux traitent de la conduite des essais cliniques et de la recherche dans les pays en développement. Le thème sous-jacent de ces documents est que la recherche dans les pays en développement devrait répondre aux besoins et aux priorités de la communauté dans laquelle elle est effectuée. Les normes éthiques devraient être autant exigeantes que ce qu'ils seraient dans le cas de la recherche effectuée dans le pays d'origine. (70)

1.3.2. Les pays Arabes du Moyen-Orient

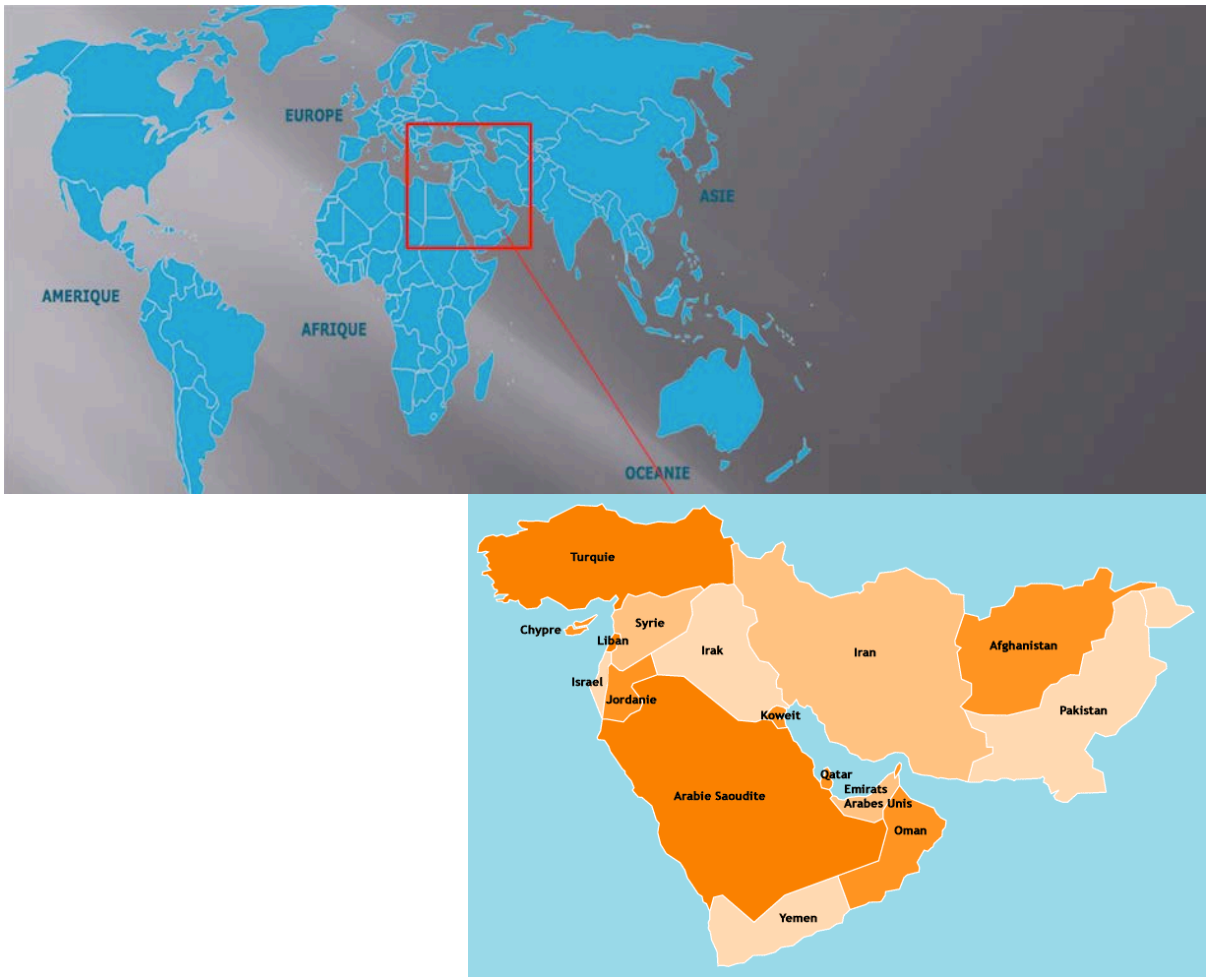


Figure n°13 : Les pays du Moyen-Orient (71)

Des études statistiques menées entre 2006 et 2010 montrent une hausse de 4% du nombre global d'essais cliniques menés au Moyen-Orient, ce qui est la plus forte hausse dans toutes les régions du monde. A la suite de cette augmentation de la recherche clinique au Moyen-Orient, de nombreuses questions éthiques impliquant le recrutement de sujets humains dans ces pays ont été posées. (72)

Les pays étudiés étaient le Koweït, le Qatar, le Bahreïn, l'Arabie saoudite, les Émirats arabes unis, Oman, l'Egypte, la Syrie, le Liban, la Palestine, la Jordanie, l'Irak et le Yémen.

Après la mise en place des premières lignes directrices de recherche clinique internationales et occidentales, il a fallu quelques décennies aux décisionnaires dans les pays arabes du Moyen-Orient pour commencer à réfléchir à leurs propres lignes directrices.

Les premières tentatives d'élaboration de la réglementation de la recherche clinique apparaissent sous forme de chapitres résumés dans les directives médicales générales d'éthique : au Liban, la « Loi de l'éthique médicale » (1994), en Arabie Saoudite, le « éthique de la profession médicale » (1998 ; renouvelée, 2007) et en Egypte, le « Règlement Profession éthique » (2003) .

En Jordanie le texte « Droit des études cliniques » (2001) a été le premier effort de réglementation.

Les pays du Moyen-Orient, sont classés en deux groupes principaux.

Les pays du premier grand groupe ont déjà des lignes directrices et peuvent être divisés en deux sous-groupes selon s'ils ont des lignes directrices en matière d'éthique de recherche nationale comme dans le cas de l'Arabie Saoudite, le Qatar, le Bahreïn, le Koweït, les Émirats arabes unis et la Jordanie (Groupe A) ou s'ils ont des documents généraux qui contiennent certains paragraphes sur l'éthique de la recherche (Groupe B), comme en Egypte et au Liban. Le deuxième grand groupe comprend des pays qui n'ont pas de directives particulières, donc soit se réfèrent aux lignes directrices internationales, comme en Syrie et en l'Irak (Groupe C), ou gardent le silence (Groupe D), comme en Oman, la Palestine et le Yémen.

		Country	Entity	Year	Guidelines
1st Group	A	UAE	Ministry of Health	2006	Guidance for conducting Clinical Trials Based on Drugs/Medical Products & Good Clinical Practice
		Qatar	Ministry of Health	2009	Guidelines, Regulations and Policies for Research Involving Human Subjects
		Bahrain	Ministry of Health	2009	Ethical Guidelines for Health Research
		Kuwait	Kuwait Institute for Medical Specialization (KIMS)	2001	Ethical Guidelines for Biomedical Research
		Saudi Arabia	Saudi Food and Drug Authority (SFDA)	2005/ 2008	I Clinical Trial Requirement Guidelines
			Saudi Council for Health Specialties	1998/ 2007	II Ethics of the Medical Professions
			Council of Ministries	2010	III System of ethics of research on living subjects
		Jordan	Prime Minister's Council	2001	Clinical Research Law. Provisional Law No. (67) for the Year 2001.
	B	Egypt	Ministry of Health & Population	2003	Profession Ethics Regulations No. (238) for the Year 2003.
		Lebanon	Perlman Council	1994	Law of Medical Ethics No. (288) for the Year 1994.
2nd Group	C	Syria	Ministry of Health	-	Refers to Helsinki Declaration, International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS)
		Iraq	Ministry of Health	-	Refers to unknown Guidelines
	D	Oman	-	-	No document
		Palestine	-	-	No document
		Yemen	-	-	No document

Figure n°14 : Reglementation et directive d'éthique et de recherche dans 13 pays du Moyen-Orient. (72)

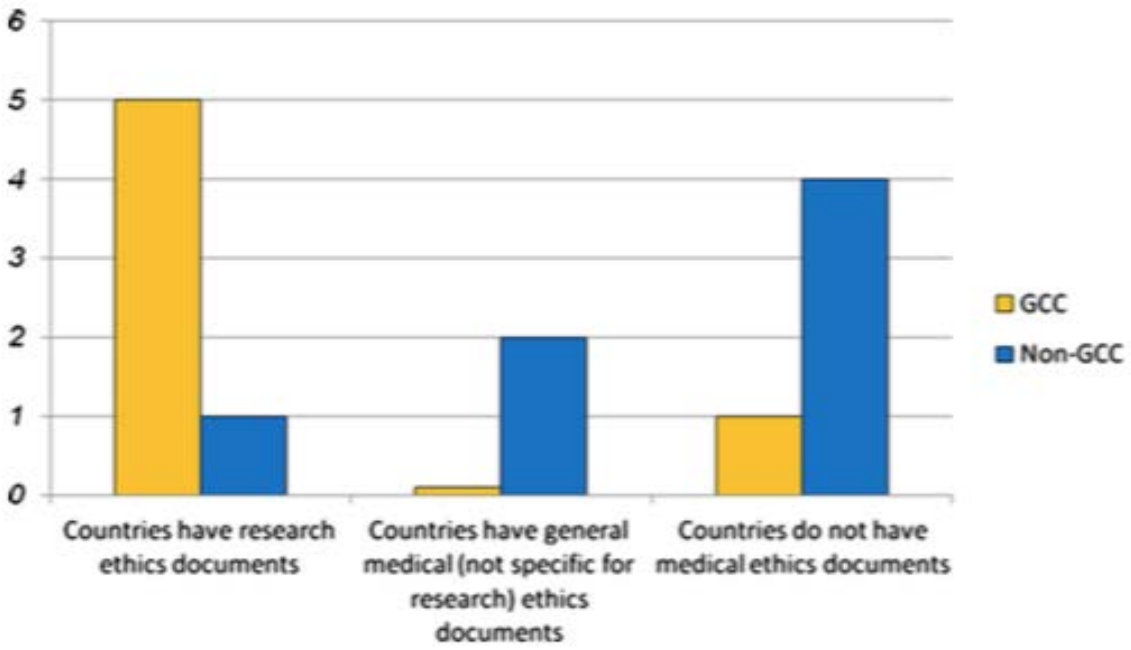


Figure n°15 : Reglementation : GCC comparés aux non-GCC (72)

Le développement de documents éthiques concernant la recherche dans les pays du CCG (Conseil de Coopération du Golfe : Arabie saoudite, Bahrein, Emirats arabes unis, Koweït, Oman, Qatar) et non-CCG.

Récemment, des efforts notables pour établir des lignes directrices sur l'éthique dans la recherche clinique ont été faites dans de nombreux pays du Moyen-Orient.

Cependant, par rapport aux documents internationaux, la plupart des documents éthiques montrent de nombreuses lacunes. De nombreuses différences entre les documents peuvent être observées dans le développement, la structure, le contenu et la référence aux lignes directrices internationales. Les lignes directrices des pays du CCG sont plus développées comparées aux directives d'autres pays du Moyen-Orient. De plus grands efforts sont nécessaires pour développer de meilleures réglementations et directives dans la plupart des pays du Moyen-Orient.

1.3.3. L’Afrique

La conduite des essais cliniques en Afrique pose d’abord un problème politique au regard de l’absence d’indépendance politique sanitaire des jeunes États africains. S’y ajoute un contentieux économique avec l’industrie pharmaceutique, presque exclusivement située au Nord, dont le point de vue sur l’acceptabilité et le coût d’utilisation des produits est radicalement différent. Les aspects techniques et logistiques sont particuliers dans le contexte de pauvreté de l’Afrique, avec des conséquences fortes sur la réalisation et la valorisation des essais cliniques.
De plus, les populations africaines s’interrogent non seulement sur la validité des pratiques et recommandations éthiques occidentales, mais également sur l’approche épistémologique de l’expérimentation. Elles exigent que la recherche clinique soit plutôt pragmatique, c’est-à-dire adaptée à l’expérience et au contexte, et intégre l’offre de soins.

Les essais cliniques répondent donc à une triple démarche :

- Scientifique et technique, qui requiert une méthodologie rigoureuse pour répondre à une question précise ;
- Éthique, puisqu’il s’agit d’une expérimentation pratiquée chez l’homme, ce qui nécessite un corpus réglementaire et législatif qui se cherche encore ;
- Épistémologique, qui s’inscrit dans la mise en oeuvre d’une recherche finalisée.

En Afrique, cette triple démarche n’est pas différente dans son principe de ce qu’elle est ailleurs, mais elle doit encore trouver son identité.

En Afrique, l'autonomie se construit sous une forme originale qu'il convient de respecter : le « Cogito, ergo mm » : Je pense, donc je suis, fait place au « Sumus, ergo sum » : Nous sommes, donc je suis.
Chez les Wolof du Sénégal, par exemple, « le nous passe avant le moi », ce qui se traduit par un sentiment de « mutilation » lorsque la personne est isolée de son

entourage. L'homme n'est jamais isolé, ni indépendant. Il constitue un chaînon, actif et passif, indissociable de sa lignée ontologique.

Face aux difficultés matérielles et culturelles rencontrées dans les pays en développement pour l'obtention d'un consentement, certains ont proposé de remplacer le consentement individuel par un consentement collectif. Ce dernier est obtenu soit lors d'une audience avec le responsable traditionnel ou social, qui détiendrait le véritable pouvoir soit au cours d'une discussion avec la population ou un groupe. La valeur d'un tel consentement n'est pas sans soulever des objections. D'une part, la représentativité du responsable communautaire dont la légitimité provient rarement d'un choix démocratique mais plutôt d'une désignation, ce qui limite son indépendance, et, d'autre part, l'adhésion de la population constituent des difficultés objectives majeures. (73)

En outre, le consentement collectif, quelle que soit sa forme, ne dispense pas l'investigateur du consentement individuel.

Inversement, sans récuser la notion de consentement individuel, cette dépendance des personnes relativise l'accord ou, du moins, doit être prise en compte lors de son obtention. Il est actuellement admis que, dans les pays en développement, le recueil du consentement s'effectue aux deux niveaux : communautaire puis individuel.

Cela apparaît pertinent pour ce qui concerne les essais cliniques : d'une part, pour rassurer le sujet fragilisé par la maladie et, d'autre part, pour conforter les exigences de la hiérarchie sociale.

Toutefois se pose de façon indirecte et implicite le problème de la confidentialité, qui devient illusoire dès que la participation du sujet est connue de tous. Observé dans le cas d'essais cliniques de médicaments prescrits dans le cadre du sida.

Le traitement d'une maladie oppose les conceptions occidentales et traditionnelles au double niveau de l'étiologie et de la thérapeutique : dès lors, la prise en charge est communautaire et le thérapeute doit être investi d'un pouvoir, plus encore que d'un savoir ou d'une compétence technique.

La notion de risque thérapeutique, qui fonde la demande de consentement, n'est pas intégrée en Afrique.

Elle concerne pour la médecine occidentale le difficile équilibre entre l'efficacité du produit et les événements indésirables. Pour les médecines traditionnelles, un médicament possède une efficacité intrinsèque et l'évolution de la maladie ne dépend non pas de facteurs propres, mais d'un ensemble de phénomènes indépendants, plus ou moins naturels.

Le tirage au sort ne peut que renforcer le trouble. En conséquence, la demande d'un consentement perturbe le sujet et son entourage. D'une part, ils s'étonnent qu'on leur demande une permission pour un acte habituellement décidé autoritairement par le médecin qui est censé savoir ce qu'il fait. La remise en cause de cette autorité leur paraît incongrue.

Des règles d'indépendance individuelle radicalement différentes des règles occidentales devraient nous inciter à rester vigilants sur la valeur d'un consentement acquis en dehors d'une adhésion collective. Dans une communauté fortement structurée, le particulier ne peut se dissocier sous peine de briser la cohésion du groupe. Au-delà de ces considérations, il n'échappe à personne que l'individu ne peut s'affranchir du clan dont il dépend (même s'il le souhaite) sans prendre le risque d'une exclusion qu'il ne pourrait assumer.

Dans une société fortement hiérarchisée et exprimant la forte dépendance de ses membres, entre eux et vis-à-vis du groupe, on doit s'interroger sur l'autonomie et la validité d'un consentement individuel : quelle marge de manoeuvre reste-t-il à la femme lorsque le chef de village, le père ou le mari a donné un accord ferme et définitif ? Il y aurait une grande naïveté et une certaine inconscience à croire qu'un tel consentement garantit la dignité de la personne. Des pressions extérieures s'exercent rapidement pour rejeter l'initiative individuelle au nom de l'unité du groupe.
Cette question renvoie à la capacité du sujet, tant en termes légaux qu'éthiques.

Renoncer à la hiérarchie sociale en matière de consentement serait placer le sujet dans une situation d'illégitimité qui invaliderait de fait son accord et entraînerait son retrait, voire son isolement.

Le recueil du consentement nécessite une explication préalable qui doit être sincère, complète et accessible aux sujets sollicités. Ce dernier aspect est bien souvent problématique dans un contexte pluriculturel et plurilinguistique.

Certains auteurs ont souligné l'importance des concepts de maladie, de prévention et de traitement, auxquels on peut ajouter ceux d'expérimentation, de placebo ou de tirage au sort, implicites en Occident et absents de la culture traditionnelle africaine. Les explications sont néanmoins possibles et compréhensibles par des populations illettrées sous réserve de bonne volonté et de confiance réciproques. (74)

Une des principales difficultés rencontrées est d'ordre linguistique ou sémantique, dans la mesure où le texte du consentement est traduit, voire adapté. Le texte du consentement peut même, dans son souci du détail, conforter la suspicion.

Alors que chaque terme, dans l'esprit du législateur occidental, vise à conclure un contrat aussi précis que possible permettant à chacune des parties de se sentir protégée, ce texte induit un trouble chez les sujets africains, qui peuvent y voir un artifice pour dissimuler la réalité. Ce phénomène est bien connu dans les pays industrialisés.

D’après l’article de EOWARDS et al. (1998) (75) il a été montré que le volume de l'information et le délai de réflexion étaient corrélés au nombre de refus. L’une des raisons pourrait être la réduction de compréhension du texte entraînée par sa mauvaise lisibilité ont également montré à partir d'essais multicentriques que le présentateur de l'information influait fortement sur sa perception, d'où la nécessité de disposer d'un texte qui fait référence. Sans aucun doute, l'abondance d'informations et de précautions peut entraîner de nombreux refus.

PRÉZIOSI et al. (1997) (75) ont comparé la compréhension du protocole ainsi que les taux de recrutement et de retrait de l'étude dans deux groupes de sujets au cours d'un essai vaccinal mené au Sénégal. Le message a été mieux perçu lorsque l'information était diffusée directement auprès des mères, d'abord au cours de réunions focales réunissant les femmes du village, puis lors d'un colloque singulier avec l'investigateur, plutôt que par l'intermédiaire des chefs de village. Les auteurs ont mentionné que la compréhension de notions abstraites comme le placebo, le double insu et le tirage au sort était parfaitement intégrée, de même que le concept de prévention associé à celui de vaccination.

Recueil et formalisation du consentement

Dans la culture traditionnelle, essentiellement orale, la parole donnée scelle l'accord.

En France, la signature apparait par ordonnance royale en 1554 pour les actes notariés.

La signature a été introduite en Afrique par le pouvoir colonial dans un contexte particulier, strictement juridique, inapproprié dans une consultation médicale où la relation est fondée sur la confiance, voire la foi, envers le thérapeute.

Cette incongruité est encore renforcée par l'exigence du promoteur d'obtenir une « vraie » signature, comme cela est demandé par la FDA américaine. Il peut paraître choquant que le promoteur impose la formalisation qui lui convient et qui sied à la juridiction de son pays, et non à celle de la communauté où se déroule l'essai.

Dans certaines études, pour pallier l'illettrisme du sujet ou son incapacité, il est demandé à un témoin de signer à sa place.

Cette pratique peut également apparaître comme discutable : le témoin ne reçoit pas la même information que le sujet, surtout s'il a été requis dans un second temps pour confirmer a posteriori l'accord du sujet ; il apporte un avis propre, distinct, parfois contradictoire, relançant le débat et conduisant à un refus secondaire alors que le consentement avait déjà été acquis. En outre, plus encore que lors du recueil du consentement collectif, il devient de plus en plus difficile de garantir le respect de la confidentialité quand un intermédiaire est informé d'une grande partie du dossier.

À cela s'ajoute le fait que le consentement ne doit pas être interprété comme une décharge de responsabilité de la part de l'investigateur ou du promoteur, ce qui d'ailleurs serait illégal.

Une autre difficulté, concerne l'expression du refus, soit que l'accord communautaire limite l'autonomie individuelle, soit qu'en raison d'une pratique culturelle, le déni soit interdit face à un représentant de l'autorité.

Il conviendra donc d'anticiper les conséquences d'une acceptation forcée à laquelle le sujet cherchera une échappatoire à tout prix, transformant son refus en abandon. Si,

pour l'investigateur, le résultat ne présente pas une grande différence, il en va très différemment au plan de l'éthique.

Par ailleurs, les procédures doivent respecter les particularités du contexte africain tant au plan matériel qu'éthique et tenir compte des contraintes d'utilisation des médicaments qui lui sont propres. (76)

Il apparaît clairement que les essais cliniques doivent accompagner l'indépendance sanitaire des pays africains en leur permettant de choisir les médicaments dont ils ont besoin et les modes d'utilisation appropriés. Ils favoriseraient également le développement des ressources autochtones grâce à l'inventaire et la culture des plantes médicinales, l'émergence d'une industrie pharmaceutique locale, la mise en place d'une réglementation du médicament et l'adaptation de la pharmacopée à leurs besoins spécifiques.

Le contexte sanitaire africain est caractérisé par l'absence de transition épidémiologique, ce qui se traduit par une prédominance des maladies infectieuses, qui représentent encore, selon l'OMS, 50 % des causes de décès observés en Afrique contre à peine plus de 1 % en Europe occidentale. L'offre de soins est faible : l'accessibilité du médicament par les populations cibles, surtout en zone rurale, demeure un problème majeur qui doit être pris en compte dès les premiers stades de développement d'une molécule.
Le système de santé est fondé sur des principes de politique sanitaire communautaire privilégiant, théoriquement, la prévention ou la prophylaxie qui conduisent à utiliser le vaccin ou le médicament selon des modalités particulières, comme, la distribution communautaire avec une surveillance minimale.
Les ressources sont limitées et il n'existe aucun système de remboursement fonctionnel public (sécurité sociale) ou privé (assurance), ce qui modifie profondément la perspective de développement et de retour sur investissement d'un médicament. L'inexistence de la pharmacovigilance nécessite d'anticiper les événements rares, par définition difficilement prévisibles et contrôlables.

En Afrique, l'origine des maladies est le plus souvent surnaturelle, alors que leur cause peut être naturelle, ce qui influe considérablement sur le recours thérapeutique. Ainsi, un état morbide reconnu comme infectieux peut être rattaché par le patient à un maléfice, ce qui suppose une approche thérapeutique à deux niveaux : traditionnelle et moderne. La hiérarchie et les repères sociaux modifient les rapports humains et modulent les notions de volontariat ou de bénéfice de la recherche.
Le contexte éducatif et social peut entraîner des équivoques ou des erreurs graves lors de la conduite des essais (sens de lecture, taille, volume, perspective, dénombrement, couleurs, circulation de rumeurs, état civil, absence d'adressage, etc.).

Dans les sociétés islamiques où l'homosexualité est taboue 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 discrimination.

Exemple : Les essais cliniques en Ouganda

Dans plusieurs sociétés, le conjoint, l'ensemble de la famille, les chefs tribaux, religieux et familiaux, ainsi que tout le réseau social entourant l'individu ont bien souvent plus de poids que la personne. Par conséquent, l'ignorance des règles éthiques locales peut entrainer un échec du meilleur projet de recherche.
Par exemple, qu'il soit un fils adulte ou une épouse, la tradition ougandaise subordonne l'individu au chef familial, souvent le père ou l'époux. Dans un tel système, les désirs personnels doivent céder la place aux intérêts de la communauté ou du groupe ethnique, tels qu'édictés par l'autorité reconnue localement. De plus, même si un Ougandais a 18 ans, (l'âge légal de prendre ses propres décisions), il peut être considéré comme immoral le fait de ne pas demander à son père la permission de participer à un projet de recherche.
L'Ouganda, où les gens ont connu la torture et la tyrannie, il faut tenir compte du fait que certains groupes ont été persécutés. Ils craignent tous ce qui se rapporte à la recherche impliquant des êtres humains. Le fait de signer un document, quel qu'il soit, est perçu comme un acte très compromettant. Ils sont convaincus que c'est dans le but de discriminer.

Exemple en Guinée :

Au cours de la dernière décennie, des efforts de recherche ont été consacrés à la mise au point de médicaments et de vaccins contre la maladie à virus Ebola. Certains des produits en cours de développement ont donné des résultats prometteurs en laboratoire, mais leur efficacité et leur innocuité n'ont pas encore été évaluées chez des êtres humains. Le grand nombre de personnes touchées par la flambée de 2014 en Afrique de l'Ouest et le fort taux de létalité ont suscité des appels à utiliser des interventions médicales encore à l'étude pour tenter de sauver les vies des malades et d'infléchir la tendance de l'épidémie.

Dans les circonstances particulières de cette flambée et sous réserve que certaines conditions soient respectées, le groupe d'experts est parvenu par consensus à la conclusion qu'il était conforme à l'éthique de proposer comme traitement ou prophylaxie potentielle des interventions qui n'ont pas encore fait leurs preuves et dont l'efficacité et les effets indésirables sont encore inconnus.

Des principes éthiques devront guider la fourniture de ces interventions, dont notamment la transparence de tous les aspects des soins, le consentement éclairé, la liberté de choix, la confidentialité, le respect de la personne, la préservation de la dignité et l'implication de la communauté.

C'est pourquoi, le 11 août 2014, l'OMS a convoqué une consultation pour examiner et évaluer les implications éthiques pour la prise de décisions cliniques de l'utilisation potentielle d'interventions non homologuées.

« La participation de la communauté dans les zones de la Guinée où l'étude vaccinale aura lieu est vitale pour permettre une évaluation réussie du vaccin» souligne le Dr John-Arne Rottingen, membre du INSP et président du comité de pilotage. « La mise au point du protocole répond à une demande des autorités guinéennes, et a associé depuis le début les chercheurs guinéens en tant que partenaires.»

Depuis septembre 2014, les deux vaccins contre la maladie à virus Ebola les plus avancés ont été évalués dans 15 pays d'Afrique, d'Europe et d'Amérique du Nord. Les étapes nécessaires pour ceci ont été considérablement raccourcies grâce à l'organisation parallèle des essais cliniques et la mise en œuvre de procédures d'urgence afin d'accélérer le partage et l'analyse des données entre les chercheurs et les producteurs. Le vaccin VSV-ZEBOV a été choisi pour l'essai clinique en Guinée sur la base de paramètres développés par un Comité consultatif scientifique et technique de l'OMS sur les interventions expérimentales contre Ebola (STAC-EE). Les critères retenus incluaient un profil de sécurité acceptable, l'induction de réponses immunitaires appropriées, y compris des anticorps neutralisants, et de la disponibilité en temps voulu d'un approvisionnement suffisant de doses de vaccin.

Pour l'essai clinique en Guinée, les autorités réglementaires nationales de la Guinée ont examiné le protocole de l'essai clinique avec le soutien de Santé Canada. (77)

1.3.4. L’Asie du Sud

- ***Exemple : Les essais cliniques en Asie du Sud***

Les essais cliniques en Asie du Sud sont confrontés à des exclusions de minorités ethniques.
L’exclusion d'un sous-ensemble de la population pourrait avoir des implications concernant la sécurité et l'efficacité de nouveaux médicaments. La participation des groupes ethniques minoritaires dans les essais aiderait à réduire l'aliénation, la méfiance ainsi que de souligner qu'ils font partie intégrante de la société.
La recherche en santé indique que les minorités ethniques ne sont pas traitées de manière égale.

Le faible recrutement des minorités ethniques à des essais cliniques pourrait donc être dû en partie à des facteurs socio-économiques « racialement » construits et donc une plus faible possibilité de prendre part à des essais.

Les différences dans les croyances et les comportements de santé influencent le taux de participation à un essai clinique. Il a été suggéré que les croyances ou les mythes culturels sur la maladie ou une maladie peuvent varier considérablement entre les différents groupes ethniques.
Exclusion de membres des minorités ethniques issues des essais cliniques est non seulement une mauvaise science, car elle remet en question la validité externe des résultats de l'essai, mais soulève également des questions autour de l'équité dans la prestation de santé. (78)

1.3.5. L’Argentine

Exemple : les essais cliniques en Argentine : (79)
A coté des pays comme la Chine, le Brésil ou l’Afrique du Sud, l’Argentine fait partie des destinations phares pour réaliser des essais cliniques multicentriques.
Ce pays offre en effet de nombreux avantages pour la tenue des tests d’efficacité et d’innocuité de médicaments encore à l’état expérimental. Mais son système de réglementation présente aussi des failles importantes, qui sont à l’origine de graves violations éthiques.

L’Argentine est un pays important pour les compagnies suisses en ce qui concerne la réalisation des essais cliniques. Comme le montrera le cas scandaleux du COMPAS de GlaxoSmithKline, les investigations portant sur des vaccins, qui demandent un très grand nombre de « sujets » sont régulièrement effectuées dans différentes provinces de l’intérieur.

L’ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica / Administration nationale des médicaments, des produits alimentaires et de la technologie médicale) affirme que « l’intervention d’enquêteurs argentins dans des essais cliniques amène plusieurs avantages :

- Une formation professionnelle ;
- Un elargissement et connaissance des professionnels au niveau international ;
- Un accès pour les patients à de nouveaux traitements ;
- Une expérience thérapeutique des enquêteurs avec les nouveaux médicaments. »

De son côté, l’entreprise pharmaceutique Suisse Roche fait valoir en premier lieu le développement des équipements : « L’investissement de Roche en Recherche et Développement (R&D) améliore les infrastructures des centres où sont menés les essais cliniques. Une fois que Roche a identifié un centre qualifié pour mener à bien une investigation clinique, elle offre des équipements de grande valeur pour assurer

que le centre puisse réaliser le travail correctement, incluant : des congélateurs pour maintenir le produit, des équipements médicaux, des moniteurs, des génératrices, des chaises de perfusion, des thermomètres, des ordinateurs, entre autres. « La filiale argentine de l'entreprise Bâloise explique aussi que ces équipements et la formation du personnel des essais cliniques « sont utilisés tôt ou tard pour l'assistance générale » à la population.

Directeur médical de Novartis, Argentina, Jorge Cúneo explique aussi que son entreprise équipe les centres qui vont être utilisés pour les essais cliniques et que ces équipements y restent ensuite. Il estime également que les essais cliniques permettent aux médecins et aux patients d'accéder à des médicaments innovants qu'ils ne pourraient pas obtenir autrement.

Cette manière de présenter les bénéfices pour les pays où sont réalisés des essais cliniques internationaux ne fait pas l'unanimité. De nombreuses personnes critiquent la délocalisation des essais cliniques, affirment en effet que les retombées pour les pays hôtes sont surévaluées. Ils estiment que l'argent investi ne profite qu'à un nombre restreint de professionnels et que le développement des infrastructures médicales grâce aux essais cliniques est négligeable. Il faut dire que la qualité des structures déjà existantes en Argentine est souvent présentée comme l'un des principaux atouts du pays pour la réalisation d'essais cliniques internationaux.

Selon de nombreux éthiciens et professionnels de la santé, les entreprises multinationales profitent de la moindre faille du système leur permettant d'accélérer le processus de mise sur le marché d'un nouveau produit ou de diminuer les coûts de recherche. « Aujourd'hui, près de 90% des pathologies dans le monde se soignent efficacement avec des médicaments dont les brevets ont expiré. Les marges bénéficiaires des laboratoires sont en baisse. Ils se livrent donc à une véritable guerre commerciale pour trouver de nouvelles molécules, de nouvelles combinaisons de médicaments, ou de nouveaux usages aux médicaments déjà existants…». (80)

2. Différences réglementaires et de Bonnes Pratiques cliniques

De manière générale, tous les essais sont menés conformément aux principes d'éthique de la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale (81), aux principes de Bonne pratique clinique de la conférence internationale d'harmonisation et aux lignes directrices des essais cliniques particuliers à chaque pays.

2.1. PAYS DEVELOPPES : EUROPE, USA, JAPON

2.1.1. L'Europe

Les essais cliniques en Europe suivent le nouveau Réglement (EU) No 536/2014.
La révision de la réglementation des essais cliniques à trois objectifs généraux : renforcer les capacités d'innovation et l'attractivité de l'UE pour la recherche biomédicale, faciliter l'accès aux traitements innovants et renforcer la transparence des données des essais cliniques.

Malgré une volonté d'harmonisation des demandes d'essais cliniques européens, plusieurs requis nationaux sont nécessaires pour déposer une demande d'autorisation.
Ces différents documents spécifiques à certains pays, seront rajoutés au dossier principal en filiales qui réaliseront la soumission du dossier de demande.

La soumission du dossier d'étude au comité d'éthique se réalisera en parallèle à la demande aux autorités compétentes. La réponse du CE sera obtenue en 60 jours.

Avant de commencer un essai clinique, le promoteur doit déposer un seul Dossier d'Autorisation d'Essai Clinique (DAEC) auprès des Etats Membres de l'UE qu'il souhaite via le Portail de l'Union.

D'après la réglementation Européenne :
Un essai clinique ne peut être conduit que si l'ensemble des conditions suivantes sont respectées :

a) les bénéfices escomptés pour les participants ou la santé publique justifient les risques et inconvénients prévisibles et le respect de cette condition est contrôlé en permanence ;
b) les participants ou, si un participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement ont été informés ;
c) les participants ou, si un participant n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement ont donné leur consentement ;
d) les droits des participants à l'intégrité physique et mentale, à la vie privée et à la protection des données à caractère ;
e) l'essai clinique a été conçu pour entraîner aussi peu de douleur, de désagrément et de peur que possible et pour réduire autant que possible tout autre risque prévisible pour les participants, et tant le seuil de risque que le degré d'angoisse sont définis spécifiquement dans le protocole et contrôlés en permanence ;
f) les soins médicaux dispensés aux participants relèvent de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un praticien de l'art dentaire qualifié ;
g) le participant ou, s'il n'est pas en mesure de donner son consentement éclairé, son représentant désigné légalement a reçu les coordonnées d'une entité où il peut recevoir de plus amples informations en cas de besoin ;
h) aucune contrainte, y compris de nature financière, n'est exercée sur les participants pour qu'ils participent à l'essai clinique.

Autorités compétentes :

En Europe il existe deux possibilités pour demander une autorisation aux autorités compétentes pour la mise en place d'un essai clinique. En passant directement en phase nationale ou par une procédure volontaire d'harmonisation qui comprend une évaluation par différents représentants des autorités compétentes concernées, puis une autorisation délivrée en phase nationale. Les délais de réponses aux questions en passant par une VHP sont très courts (10 jours), mais qui sont consécutifs à une première période d'évaluation qui dure après de 60 jours.
La recherche scientifique qui exploite les données en dehors du protocole de l'essai clinique a lieu conformément au droit applicable en matière de protection des données.

Les avis des comités d'éthique européens restent liés à des considérations nationales. Parce que l'éthique est étroitement liée à la culture et à l'histoire, chaque pays conserve sa structure de validation éthique afin de pouvoir se prononcer en fonction de ses habitudes et traditions.

2.1.1.1. France

En ce qui concerne la France, la première fois qu'il a été créé un certificat d'accès au marché pour les médicaments, c'était sous le gouvernement de Pétain. (82)
Il ne s'agissait pas d'une autorisation comme il en existe aujourd'hui.
Ce n'est que depuis une vingtaine d'années qu'il y a de véritables AMM, et que l'on teste correctement avec une agence suffisamment autonome.
La réglementation a évolué à la suite de nombreux accidents thérapeutiques.
Le plus célèbre, qui a marqué les esprits, c'est celui de la thalidomide. C'était un médicament qui était prescrit aux femmes enceintes, et qui a causé de nombreuses morts de nouveaux nés, suite à des malformations. Cet accident a poussé à une réglementation encore plus stricte avec une accélération en 1962. En 1962, un sénateur américain, un démocrate très célèbre Harri Kefauver a fait pression sur le Sénat américain. Il avait lui-même milité très longtemps sur le discours « bad pharma », le discours qui disait que l'industrie pharmaceutique avait des comportements relativement critiquables.
Une régulation beaucoup plus stricte a été mise en place et s'est répandue également en Europe, d'abord dans les pays anglo-saxons, puis dans les pays latins.

En, 1988 la loi Huriet réaffirme les grands principes posés par la déclaration d'Helsinki en imposant une règlementation stricte en France sur les essais cliniques pour garantir la protection des personnes se livrant à un essai.

En août 2004 il y a eu une transposition de la directive européenne de 2001 « relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain » en droit français. Elle s'est substituée en France à la loi Huriet.

- Elle impose notamment, en substitution à la déclaration d'essai clinique faite à l'Agence du médicament (ANSM), une demande d'autorisation plus contraignante.
- Elle impose également que soit consulté un CPP, un Comité de Protection de la Personne, par le promoteur avant toute recherche, afin d'en apprécier l'éthique, un avis défavorable de leur part interdisant la réalisation de l'essai.

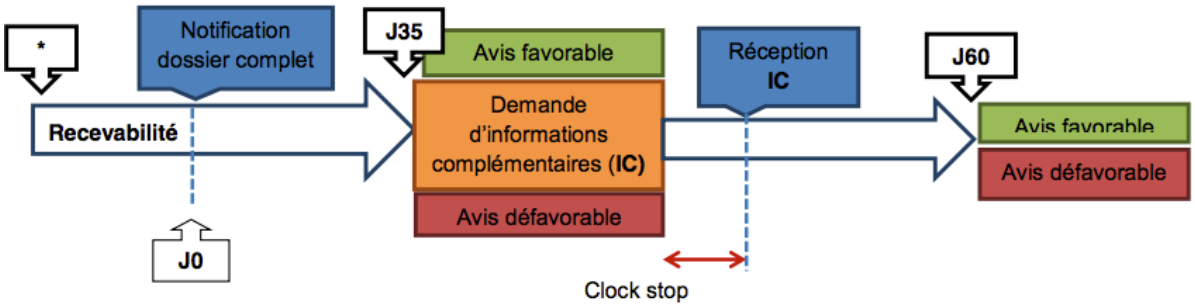


Figure n°16 : Soumission et délais de réponse du CPP

* : Reception du dossier

- Enfin, une place centrale est faite aux associations de patients, en les faisant participer aux CPP et en leur permettant surtout de demander à l'ANSM la communication des « éléments pertinents du protocole » de l'essai en cours.

En mars 2012, la loi Jardé fait évoluer les dispositions établies par la loi Huriet en imposant notamment que le CPP devienne l'un des principaux interlocuteurs dans le cadre des autorisations et la soumission des protocoles à un CPP sera centralisé et randomisé pour une distribution sur l'ensemble du territoire national.

En France et à l'international, nous avons des normes et des pratiques en commun :
ICH GCP, Code of Federal Regulations, EMA Directive, Déclaration of Helsinki.

Les responsabilités fondamentales des comités d'éthique sont les suivantes :

- S'assurer que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments et de vaccins ou l'utilisation de dispositifs ou de procédés médicaux en cours de mise au point, sont suffisamment sûres pour être appliquées à des êtres humains, ou s'assurer qu'une autre instance experte compétente a statué dans ce sens; (83)
- S'assurer que la recherche proposée est scientifiquement valable ou qu'une autre instance experte compétente s'en est elle-même assurée ;
- Veiller à ce que toutes les autres interrogations éthiques suscitées par un protocole soient résolues de manière satisfaisante tant sur le plan des principes que de la pratique ;
- Examiner les qualifications des chercheurs, y compris leur connaissance des principes applicables à la pratique en matière de recherche, ainsi que l'état matériel du site de recherche afin de veiller à la bonne conduite de l'essai ;
- Conserver la trace des décisions et prendre des mesures pour suivre l'évolution des projets de recherche en cours. (84)

2.1.1.2. L'Espagne

En Espagne, la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain est encadrée par le « Real Decreto 223/2004 », publié le 7 février 2004.

- Le portail ECM : « *Ensayos Clínicos con Medicamentos* »
- Demande d'AEC aux CEICs En Espagne, les comités éthiques d'investigations cliniques (Comités Éticos de Investigación Clínica) se composent d'un groupe multidisciplinaire indépendant de personnes. Leur rôle est d'évaluer de façon impartiale, les projets de recherche impliquant des êtres humains afin de garantir la protection des participants. Ils s'assurent que tous les projets répondent aux exigences méthodologiques et respectent les principes éthiques fondamentaux et les droits humains. Actuellement, en Espagne il existe plus de 140 CEICs accrédités, avec des champs d'application différents et des niveaux d'activité très variables. Ces comités sont répartis de manière hétérogène dans tout le pays.

Plusieurs comités d'éthique vont être impliqués en fonction de la localisation des centres. Le promoteur est chargé de choisir le comité d'éthique de référence pour l'étude. Un accord sera passé entre le promoteur et ce CEICs. Les autres CEICs seront désignés comme des comités d'éthique locaux. Selon les comités d'éthique choisis, la taxe à payer peut varier entre 300 et 1200 euros.

Soumission du dossier d'AEC

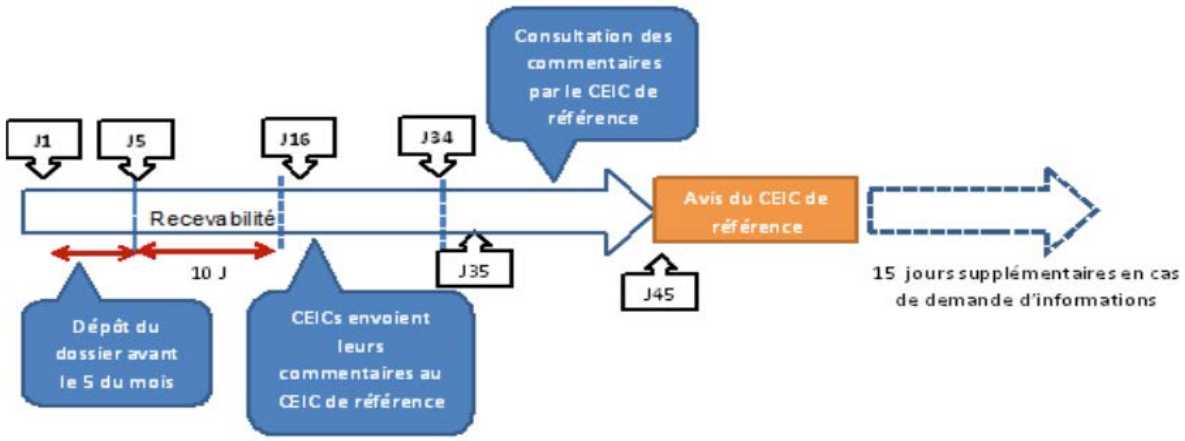


Figure n°17 : Soumission et délais de réponse du CEIC

Soumission à l'AEMPS

L'autorité de santé compétente en Espagne est l'Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cet organisme est chargé de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits de santé mis sur le marché espagnol.

Soumission du dossier d'AEC : Il est préférable de soumettre un essai clinique au CEIC 20 jours avant la date de soumission à l'AEMPS afin de s'assurer que l'autorité ait reçu l'avis du CEIC à temps.

Avant de pouvoir donner toute autorisation, l'AEMPS requiert une réponse favorable du CEIC de référence par mail en même temps que le promoteur, ainsi qu'une lettre de conformité. Si l'AEMPS a besoin d'informations complémentaires, alors elle peut entrer en contact avec le CEIC.

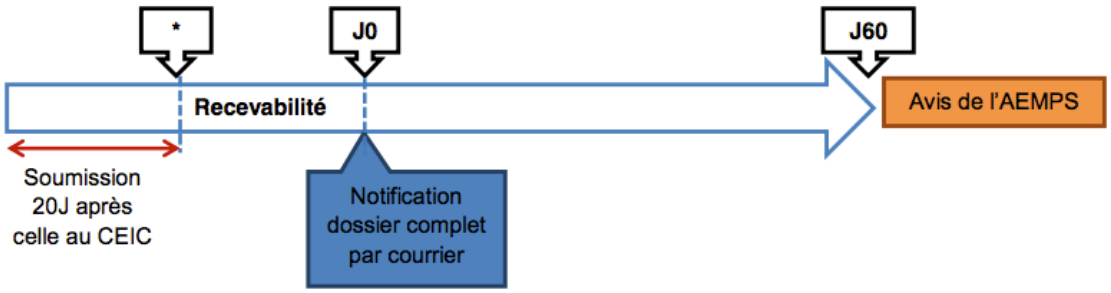


Figure n°18 : Soumission et délais de réponse de l'AEMPS

* : Reception du dossier

2.1.1.3. Au Royaume Uni

Au Royaume-Uni, les essais cliniques sont réglementés par la loi SI 1031 de 2004, intitulée : The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations. Cette loi implémente la directive européenne 2001/20/CE (62).

Avant de débuter, tout essai clinique sur les médicaments à usage humain, une autorisation est requise. Celle-ci est délivrée par l'autorité compétente, la Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) et par un comité d'éthique, Research Ethics Committee (REC). Cette loi a été amendée en 2006 (Amendment Regulations 2006 – SI 2006/1928), principalement dans le but d'implémenter la Directive Européenne 2005/28/CE concernant les BPC.

Une inscription sur l'Integrated Research Approval System (IRAS) est nécessaire ; L'IRAS est un système informatique permettant de créer dans une même base de données l'ensemble des documents nécessaires au lancement d'une étude clinique.

Une demande d'autorisation d'essai clinique à la MHRA : La MHRA est chargée de réglementer tous les médicaments et les dispositifs médicaux au Royaume-Uni en s'assurant de leur efficacité et de leur sûreté pour garantir la santé et la sécurité des patients.

La MHRA est organisée en différents groupes d'experts. La Licensing Division for Medicines (Département d'autorisation des médicaments) s'occupe d'autoriser les essais thérapeutiques au travers de la Clinical Trial Unit (Unité EC - CTU), qui les suit

jusqu'à la fin de la recherche grâce aux différents rapports dont celui de fin d'étude. Une unité de validation appelée Information Processing Unit, vérifie grâce au courrier de demande d'AEC que la demande d'AEC est recevable. Cette unité permet d'éviter d'évaluer des dossiers incomplets.

Pour certains essais, la MHRA demande avant autorisation l'avis de la *Commission on Human Medicines* (CHM), dédiée aux médicaments à usage humain. Une de ses groupes d'experts, *Expert Advisory Group* (EAG), traite spécifiquement des EC : la *Clinical Trials, Biologicals and Vaccines Expert Advisory Group of the Commission on Human Medicines* (groupe d'experts de la CHM traitant des EC, des biologiques et des vaccins). Dans le cas de ces EC, le promoteur doit contacter l'Agence britannique avant de soumettre le dossier de demande d'autorisation et préparer toutes les données qui pourront être nécessaire au rendu de l'avis. Pour se faire, le promoteur envoie un résumé permettant d'identifier la nature du composé, sa cible, son mécanisme d'action et le rationnel des modèles animaux. Une session est alors organisée avec la CHM afin de discuter de l'EC concerné. Outre l'envoi de la BI, du protocole, de l'autorisation de fabrication et des certificats de suivi des BPF, le promoteur peut y présenter toutes les données qu'ils jugent appropriées pour sa demande d'avis.

<u>Soumission du dossier de demande d'AEC :</u>

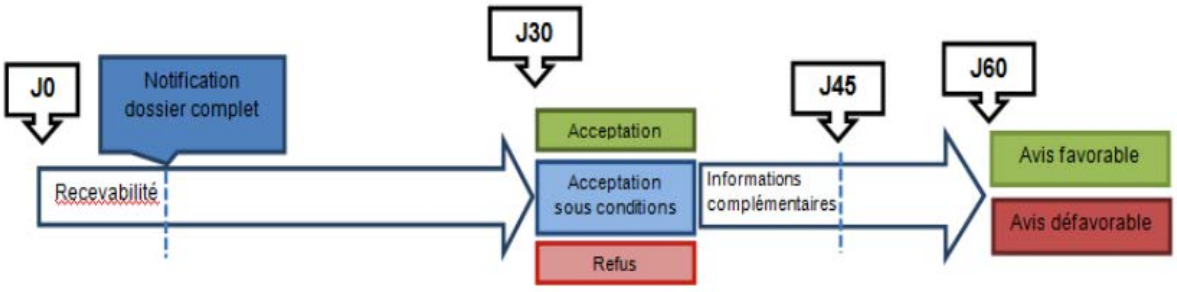


Figure n°19 : Soumission et délais de réponse de la MHRA

J30 : l'autorité compétente envoie une lettre au promoteur pour l'informer de sa décision.

J60 : Si aucune réponse n'est reçue par courrier au bout de 60 jours, l'autorisation est considérée comme négative et l'essai ne peut pas débuter.

- Demande d'AEC aux RECs

Le Royaume-Uni est composé de 104 comités d'éthique répartis sur tout le territoire (82 en Angleterre, 11 en Ecosse, 8 au Pays de Galles et 3 en Irlande du Nord). Le nombre de membres nommés à un REC peut varier entre 7 à 18 membres. Il existe deux types de REC qui se distinguent en fonction des essais à examiner.

Soumission du dossier de demande d'AEC

Depuis le 19 mai 2014, le CBS remplace, le Central Allocation System (CAS), le Proportionate Allocation

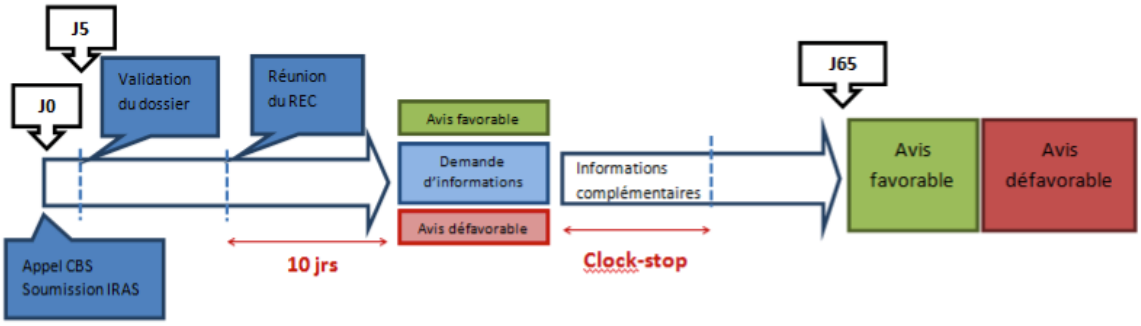


Figure n°20 : Soumission et délais de réponse du REC

Toute recherche médicale impliquant des individus au Royaume-Uni, que cela soit dans le secteur privé ou au sein du NHS (secteur public), doit être approuvée par un Comité d'Éthique indépendant : Research Ethics Committee (REC). Les REC ont pour mission de protéger les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants à la recherche, indépendamment du sponsor de l'EC, des personnes le finançant et des

investigateurs. Ils évaluent les dossiers de demande d'autorisation et donnent un avis à propos de l'inclusion des participants.

L'ensemble des REC évalue en moyenne 6000 dossiers par an, en se réunissant 10 à 12 fois par an. Afin d'aider à la mise en place des agendas, les promoteurs utilisent le système de réservation, Central Booking Service, pour réserver une date de session dans le REC correspondant à l'investigateur coordinateur de l'étude. Le REC valide le dossier à sa réception et notifie le début de la période d'évaluation. Le délai légal est de 60 jours, mais la procédure ne dure en général que 40 jours. Il est conseillé au promoteur et si possible à l'investigateur coordinateur, d'assister à la réunion du Comité afin de répondre directement aux questions. La délibération ne se fait pas en leur présence.

L'avis rendu par le REC est favorable, favorable sous conditions ou défavorable. Il est notifié dans un délai de 10 jours ouvrables après la séance. Dans le deuxième cas, toutes les questions ou modifications demandées par le REC pour pouvoir rendre une opinion y seront explicitées. La ligne de temps est alors arrêtée jusqu'à réception des nouveaux éléments apportés par le promoteur et l'investigateur coordinateur. Afin de soulager le Comité principal, un sous-Comité est souvent habilité pour rendre l'avis définitif. Il est à noter que l'avis du REC se fait sous condition de l'approbation du NHS R&D pour mener la recherche dans les sites désignés par le promoteur.

Les essais cliniques s'inscrivent dans le cadre du nouveau règlement européen 536/2014, finalement adopté par le parlement européen et le Conseil de l'UE en juin 2014 abrogeant la directive 2001/20/EC.

Le Royaume Uni alors ex état membre de l'UE ne sera donc plus soumis à cette réglementation. Ceci dresse alors une barrière administrative supplémentaire pour les industriels et augmente les coûts de ceux qui souhaiteraient conduire des essais cliniques multicentriques (à la fois dans l'UE et le Royaume Uni) puisque les demandes seront séparées. D'autre part, les données issues des essais entrepris au Royaume Uni ne seront pas enregistrées dans la base de données unique, et leur accès

en sera certainement limité. Parailleurs, les laboratoires britanniques devront désigner un représentant légal dans l'UE pour mener leurs essais cliniques en Europe.
Du côté des investissements privés en R&D, (dont le soutien n'est pas négligeable), ils dépendent donc de la participation du Royaume Uni à cette nouvelle réglementation harmonisée.

Le Royaume Uni sortant de l'UE, ne sera plus état membre de la Communauté Européenne. Par conséquent le règlement 726/2004/CE sur la procédure centralisée ne sera plus applicable. Le Royaume Uni ne bénéficiera plus d'AMM accordée par l'EMA (European Medecines Agency) via la procédure centralisée. Les laboratoires pharmaceutiques devront donc procéder à une demande d'AMM nationale adressée au MHRA (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency).
Cette demande parallèle fera accroitre la charge administrative (du fait des exigences réglementaires différentes par rapport à l'EMA), et augmentera les coûts pour les industries pharmaceutiques.

2.1.2. Les USA

La demande d'autorisation des essais cliniques est différente aux USA comparée à l'Europe. Les essais débutent 30 jours (théoriques) après la demande d'autorisation, et si l'accord de la FDA a été obtenu. Les comités d'éthiques américains dits IRB sont des institutions privées, il faut payer pour obtenir un retour sous 14 jours.

2.1.2.1. Rôle et organisation de la FDA

La FDA est une agence de santé publique, scientifique et réglementaire, qui dépend du Département américain de la santé (Department of Health and Human Service ou DHHS).
Elle est directement en contact avec le Président des Etats-Unis.
En effet, le Directeur (Commissioner) de la FDA est désigné par le Président des Etats-Unis et sa nomination est confirmée par le Sénat.
La FDA est responsable de la protection de la santé publique et s'assure de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la nourriture. La FDA permet également l'accélération de l'innovation afin de mettre à disposition de la population des médicaments et de la nourriture plus efficaces, sûrs et à un prix abordable. La FDA a la responsabilité d'aider les consommateurs à acquérir des informations précises et scientifiques leur permettant une utilisation plus saine des médicaments et des aliments afin d'améliorer leur santé.
La FDA accomplit sa mission en établissant et en mettant en application les exigences réglementaires du FD&C Act, de ses amendements et d'autres lois de Santé Publique. (85)

2.1.2.2. Le CDER

Le CDER (Center of Drug Evaluation and Research) est l'organe réglementaire et scientifique qui surveille la recherche, le développement, la fabrication et la mise sur le marché de médicaments. Le CDER protège la santé des citoyens américains en s'assurant de la sécurité et de l'efficacité des médicaments.

Le CDER évalue l'ensemble des nouveaux médicaments avant leur mise sur le marché et contrôle après leur mise sur le marché que ces produits respectent toujours les normes. Le centre contrôle également les publicités radio, télévisées et imprimées. Le CDER joue un rôle crucial en donnant aux professionnels de santé et aux consommateurs des informations sur les médicaments et leur utilisation. (86)

	Europe	Etats-Unis
Lieu du siège	Londres	Siège social : Rockville (Maryland) Bureaux locaux dans différentes villes des Etats-Unis
Nombre de pays impliqué	27 pays	1 pays (50 états)
Date de création de l'agence	*1975* : 1er Comité avec les représentants des différents Etats Membres *1993* : Création de l'agence d'évaluation *1995* : L'EMA est opérationnelle	*1862* :Début du Bureau of Chemistry, le précurseur de la FDA. *1930* : Création de la FDA
Rôle(s) de l'agence	Evaluation, surveillance, pharmacovigilance des médicaments à usage humain et vétérinaire	- Responsable de la protection de la santé publique, - Assure la sécurité, l'efficacité des médicaments humains et vétérinaires, des produits biologiques, des dispositifs médicaux, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la nourriture.
Organisation de l'agence	-6 comités scientifiques (experts provenant des différents états membres) -Polarisation des ressources scientifiques de 40 Autorités Nationales Compétentes -Secrétariat permanent	- 9 Centres dont CDER
Hiérarchisation de la législation	-Actes contraignants : règlements européens et directives européennes -Actes non contraignants : ligne directrice et avis aux demandeurs	-Actes contraignants : loi et réglementation (CFR) -Actes non contraignants : guidance

Tableau n°8 : Comparaison entre Etats Unis et Europe : les autorités de santé. (86)

- La FDA des États-Unis n'exige plus l'examen des études cliniques par un Comité d'examen institutionnel local (IRB) pour les dispositifs exemptés à titre humanitaire (HDE) et à titre expérimental (IDE).
- À la place, les commanditaires d'essais cliniques peuvent utiliser les examens d'un IRB central dans le cadre de leurs procédures de demande d'accès au marché.
- Les entreprises d'équipement médical menant certains types d'essais cliniques peuvent maintenant s'appuyer sur des comités d'examen institutionnel (IRB) centralisés, plutôt que locaux, pour répondre aux examens requis par la *Food and Drug Administration* étasunienne.
- En accord avec la loi *21st Century Cures Act* de 2016, le CDRH (Centres pour les dispositifs et la santé radiologique) a émis une modification technique permettant aux commanditaires menant des essais cliniques pour des dispositifs demandeurs d'exemption à titre humanitaire (HDE) d'utiliser un IRB central pour faire examiner leurs pratiques ; auparavant, les commanditaires et les sites d'essais cliniques devaient demander ces examens à des IRB locaux. Cette possibilité d'examen par des IRB centralisés s'applique également aux études pour exemption de dispositif expérimental (IDE) et aux études cliniques multi-sites.

Selon la FDA, cette modification est destinée à rapprocher davantage la règlementation des dispositifs et celle des produits pharmaceutiques. (87)

2.1.3. Le JAPON

L'enregistrement au Japon nécessite un développement complet avec des patients japonais. Des études de phase I, II, et III s'imposent.

Le Japon exige des études des trois premières phases pour enregistrer un nouveau médicament :

- Phase I : la « caractérisation de sensibilité ethnique », des études de pharmacocinétique et de sécurité chez des sujets sains japonais et caucasiens.
- Phase II : pour établir la dose optimale chez la population japonaise.
- Phase III: une étude randomisée, comparative, incluant des patients japonais.

La culture japonaise est à prendre en compte lors des études cliniques.

Les fortes doses ne sont pas bien acceptées par une majorité de japonais qui ont pour habitude d'utiliser les doses les moins fortes entraînant une efficacité et ceci individuellement, c'est à dire pour chaque patient.

En effet, il est courant au Japon de commercialiser des doses beaucoup plus faibles qu'en Europe ou aux États-Unis en vu d'avoir des doses plus individualisées avec une efficacité qui reste suffisante mais avec moins de risque d'effets indésirables.

2.2. BRICS

2.2.1. Brésil

2.2.1.1. Le processus réglementaire relatif à la recherche clinique

C’est processus bien documenté et bien contrôlé mené en accord avec :

- Les standards internationaux : la Conférence Internationale d’Harmonisation (ICH), les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), (88)
- Les lignes directrices internationales : le code de Nuremberg, la déclaration d’Helsinki,
- Les réglementations régionales.

La première réglementation relative aux essais cliniques, nommée « la resolution n°01 », fut émise en 1988.

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 n°9 :

Textes réglementaires	*Réglementation concernant*
Résolution 196 du 10 octobre 1996	Directive concernant la recherche clinique menée sur des êtres humains.
Résolution 251 du 07 aout 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 brèsilien
Résolution 446 du 11 aout 2011	Commission éthique brésilienne pour la Recherche Clinique
Ordre 2.201 du 14 septembre 2011	Concerne les banques et dépôts biologiques

Tableau n°9 : Base légale des essais cliniques au Brésil (88)

2.2.1.2. Organisation réglementaire de la santé au Brésil

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 : Le ministère de la santé, ANVISA CONEP et le CEP.

- CONEP *COmissao Nacional de Etica em Pesquisa* : commission nationale pour l'éthique en recherche. Elle travaille en étroite collaboration avec les comités d'éthique (CEP).
- CEP *Comite de Etica 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 pays.

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 *Agencia Nacional de VIgilância SAnitaria* : 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.

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.

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.

2.2.1.3. Registre des essais cliniques

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. (89)

2.2.2. Russie

2.2.2.1. Standards Russes

D'importants changements législatifs ont été effectués en 2005, la Russie a adopté un « National Standard », consistant en une adaptation des lignes directrices de bonnes pratiques cliniques édictées par l'International Conference on Harmonization.

En 2010, une nouvelle loi « sur la circulation des médicaments » a été promulguée en Russie, remplaçant la loi fédérale sur les médicaments de 1986, destinée à rationaliser le système d'homologation de nouveaux médicaments en Russie, y compris la manière dont les essais cliniques sont autorisés, la nouvelle loi a semé une certaine confusion parmi les acteurs impliqués dans les essais. (90)

Parmi les mesures critiquées par l'industrie pharmaceutique et les CRO figurent notamment :

- Obligation de mener des essais cliniques en Russie avant que le médicament testé puisse y être homologué et commercialisé, indépendamment du fait qu'il soit déjà approuvé ou non dans un autre pays.
- Refus d'autoriser un essai clinique émanant du comité national d'éthique rattaché au Ministère de la Santé soit catégorique et ne laisse pas de place au dialogue scientifique direct avec les compagnies concernées ;
- Les médicaments développés hors de Russie ne peuvent pas être testés en premier lieu dans le pays (essais cliniques de phase I).
- Tous les sites hébergeant des essais cliniques doivent être (ré-)accrédités officiellement par le Ministère de la Santé.

Si, dans un premier temps, le nombre d'essais cliniques menés en Russie a fortement diminué suite à l'entrée en vigueur de cette loi, en particulier parmi les tests sponsorisés par des compagnies russes, la situation s'est ensuite normalisée.
Les essais cliniques internationaux comportant une branche active en Russie, qui sont moins exposés et disposent de dérogations, n'ont quant à eux quasiment pas été

affectés par cette nouvelle loi, du moins pas d'un point de vue quantitatif. Au contraire, comme le montrent les chiffres évoqués dans la deuxieme partie de la thèse, le nombre d'essais cliniques menés en Russie est en pleine recrudescence depuis 2012. En moyenne, près de deux-tiers des tests de médicaments menés dans ce pays sont des branches d'essais cliniques multicentriques internationaux sponsorisés par des multinationales pharmaceutiques.

2.2.2.2. Comparaison des standards Russes et Européens

Le rapport de la Commission Européenne intitulé « Analytical report –cooperation (with Russia) in the field of clinical trials », daté de juillet 2012, établit que la pratique des essais cliniques en Russie ainsi que les mesures de contrôle correspondent, globalement, à ceux de l'Union Européenne. Avec cependant quelques particularités : certaines règles sont moins strictes que dans l'Union Européenne, alors que d'autres sont plus sévères (comme, par exemple, le fait que chaque hôpital menant des études doit avoir obtenu une accréditation spéciale auprès du Ministère de la Santé, une règle qui n'existe pas en Europe).

Une particularité notoire du système russe : les contacts directs entre les patients et les comités d'éthique ne sont pas autorisés. Or, il est primordialque, en cas de problème durant l'essai clinique, un patient puisse consulter un organisme indépendant.

A l'heure actuelle, le médecin-investigateur est la seule instance à laquelle le patient russe peut s'adresser. Ce dernier a pourtant un intérêt, notamment financier, à mener à bien le plus d'études possibles. Le contexte russe, où les salaires de base des médecins sont médiocres, exacerbe ce risque de conflits d'intérêts. Ces craintes ont été confirmées par une enquête, menée à Moscou, Saint-Pétersbourg, Novossibirsk ainsi que dans d'autres villes de Russie. (80)

Chaque hôpital ou autre site, comme les universités, abritant des essais cliniques doit obtenir une accréditation spéciale auprès du Ministère de la Santé, selon la Loi fédérale russe sur la circulation des médicaments. Ensuite, les documents pertinents (protocole, formulaire de consentement éclairé, fiche d'information du patient) sont envoyés par la CRO ou la société pharmaceutique au Ministère de la Santé (Décision du Ministère de la Santé de Russie du 31 aout 2010 Sur le comité d'éthique). Trois à quatre mois plus tard, celui-ci rend une réponse. Si l'essai est approuvé, le recrutement des patients peut alors commencer. Il se fait en général dans plusieurs villes, afin de garantir un nombre suffisant de sujets. Les informations relatives à chaque essai sontgénéralement publiées dans le registre Etats-unien des essais cliniques http://clinicaltrials.gov, en anglais. D'autres registres existent, mais ils sont moins complets (par exemple http://clinical-trials.ru).Le comité d'éthique local, lié au site de l'essai, joue un rôle consultatif –selon le standard national russe GOST 52379-2005, équivalent russe des lignes directrices ICH GCP (Lignes directrices de bonne pratique clinique de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme).

Si l'essai clinique se termine avec succès, la compagnie pharmaceutique poursuit la procédure d'homologation du médicament, qui prend plusieurs mois. Les essais cliniques en Russie ne sont possibles quedans le cadre de cette procédure d'enregistrement. Les contrôles effectués dans les hôpitaux menant des essais cliniques sont divers : audit des compagnies pharmaceutiques, inspections parl'agence russe du médicament et, finalement, par la FDA. Le contrôle de la FDA est le plus strict, mais plus rare.

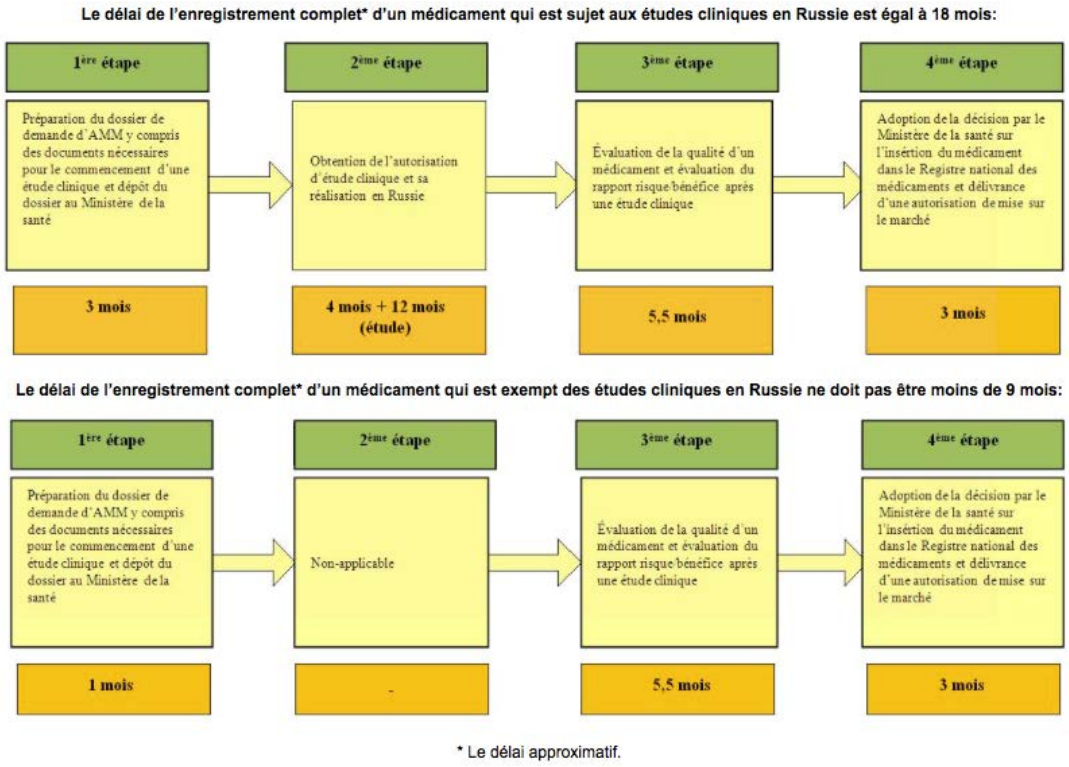


Figure n°21 : L'enregistrement en Russie (91)

2.2.2.3. Une supervision éthique défaillante en Russie

En Russie, il n'existe qu'un seul comité d'éthique dit « officiel », rattaché au Ministère de la Santé. Depuis 2010, des « comités d'éthique locaux » au sein de chaque hôpital ou des facultés de médecine, qui mènent aussi de nombreux essais cliniques, sont obligatoires et ont été mis en place. Ils sont composés d'experts, mais aussi de journalistes et de prêtres en tant que représentants de la société civile. Si ce dispositif est conforme en théorie, il dysfonctionne dans les faits. Ainsi, le comité officiel a bien le pouvoir d'interdire un essai, mais il est formaliste et constamment débordé. De son côté, le comité « local » travaille plus en profondeur mais, stricto sensu, ne peut rien interdire. Il ne peut qu'émettre des recommandations. Les comités d'éthique « locaux » ne sont pas toujours en place (même si, dans la plupart des cas, ils existent). Enfin, le médecin-investigateur principal d'un essai clinique est parfois aussi le président du comité d'éthique. C'est le

cas notamment dans un hôpital de Moscou. Interrogé, le médecin en question dit ne pas juger cette situation problématique.

En théorie, les standards éthiques internationaux relatifs aux recherches cliniques sont formellement respectés en Russie, en particulier en matière de consentement, d'assurance et de comité d'éthique. Mais ces règlements se heurtent à la réalité sur le terrain, comme le montreront les témoignages récoltés.

2.2.2.4. Fonctionnement des comités d'éthique

Depuis 2010, en plus du comité d'éthique dit « officiel » au sein du Ministère de la Santé, les « comités d'éthique locaux » sont devenus obligatoires et ont commencé à être mis en place.

Alexandre Arutyunov, médecin-investigateur de Moscou, explique ainsi le fonctionnement des comités d'éthique en Russie :

> *« Chaque recherche clinique en Russie est organisée via une université ou un hôpital. Dans la plupart des cas, un comité d'éthique local est présent sur le site. Dans certains cas rares, un comité local peut déléguer ses tâches au comité d'éthique central du Ministère de la Santé. Celui-ci approuve au préalable 100 % des recherches et 70-80 % sont approuvées ensuite par le comité d'éthique local. Une interdiction de recherche est prononcée dans 99,9 % des cas par le comité central. Le comité central prime sur les comités locaux ».*

Le comité d'éthique officiel est obligé de publier, dans un registre prévu à cet effet, les données principales des essais *cliniques* approuvés : la compagnie pharmaceutique, le pays d'origine, le nombre d'essais et les caractéristiques essentielles

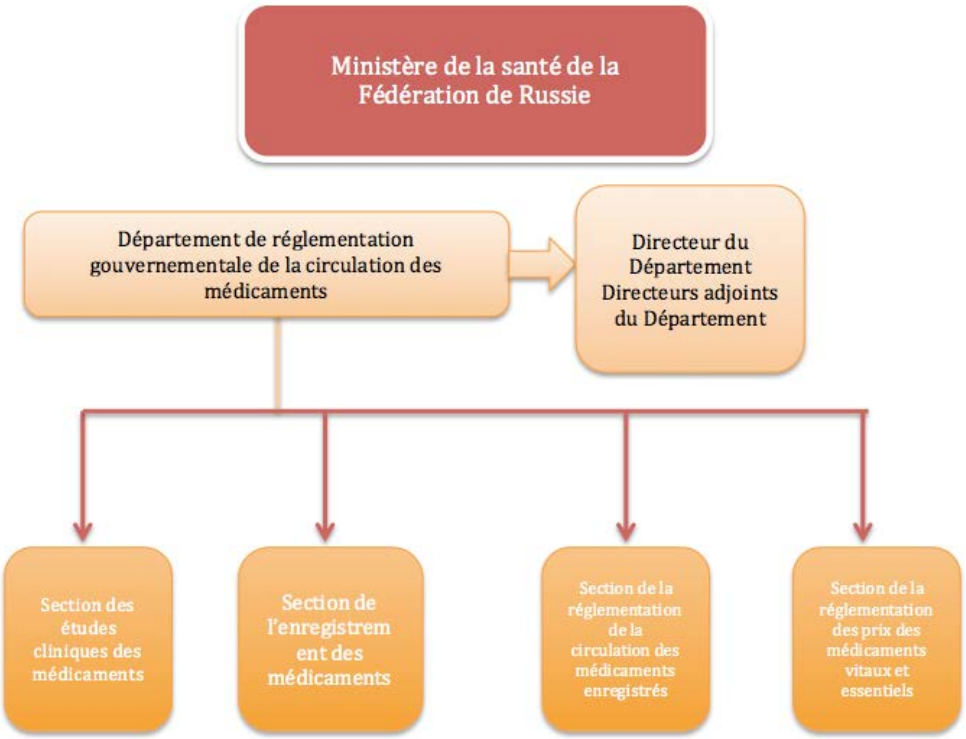


Figure n°22 : Instances de la recherche clinique en Russie (91)

2.2.3. L’Inde

2.2.3.1. La situation en Inde

Il y a trois organismes de réglementation et directives qui régissent la recherche clinique en Inde.
La principale ligne directrice est "schedule Y" la règlementation des médicaments et des cosmétique, délivrée par CDSCO, dirigé par DCGI, FDA Bhawan.

La deuxième ligne directrice, « Bonnes pratiques cliniques de la recherche clinique en Inde" a été créé en 2002 et reflète la plupart des principes et recommandations de l'ICH E6 (Conférence internationale sur les bonnes pratiques cliniques harmonisation). (64)

La troisième ligne directrice est le « Code d'éthique pour la recherche biomédicale sur des sujets humains » (du Conseil indien de la recherche médicale [ICMR]) à partir de 2006 l'ensemble, ces lignes directrices reflètent les principes presque tous internationalement approuvés.

Certaines exigences réglementaires indiennes sont progressives en comparaison avec le reste du monde et sont plus portées sur la protection des populations et des minorités vulnérables.
L'enregistrement de tous les nouveaux essais cliniques est obligatoire dans le registre des essais cliniques Indien (en Europe et aux USA également).
A noter que la FDA a ouvert un bureau en Inde tant la fréquence des audits est devenue importante.

Dans le passé, une grande partie de l'activité de recherche clinique a été centrée sur le développement de médicaments génériques plutôt que des thérapies innovantes. Il y a un pool de seulement 1500 personnes qualifiées en Inde, et il y a un manque d’établissements de formation de la recherche clinique accrédités par le gouvernement, des biostatisticiens, et épidémiologistes. (92)

> La conduite d'essais cliniques, en plus de faire avancer la science a aussi des avantages innombrables aux participants. L'Inde a émergé comme une plaque tournante mondiale pour les essais cliniques et les dispositions réglementaires suffisantes sont en place pour assurer la sécurité des participants. (64)

Depuis l'indépendance, le système de réglementation des médicaments indiens a été construit sur la base des principes énoncés dans les documents de ministère des produits chimiques et Engrais, Département de Chimie et pétrochimie. Très évolué, cependant, l'histoire du règlement du médicament remonte à la domination britannique en Inde lorsque la majorité des médicaments ont été importés de l'étranger.

Dans la décennie au début du 20e siècle, de nombreux fabricants étrangers sans scrupule ont inondé le marché indien avec des médicaments faux et falsifiés. En réponse à la « Gigantic Quinine Fraud » le gouvernement a formé d'un comité d'enquête du médicament par Sir Ram Nath Chopra aussi connu sous le nom de « Chopra Committee », et ont déposé en assemblée législative en 1940 un projet de loi « The Drug Bill » qui plus tard sera amendé pour les médicaments et les cosmétiques (Act 1940) et les règles des médicaments et des cosmétiques en 1945. Ce serait la législation centrale qui régule la fabrication, la distribution et la vente des médicaments et des cosmétiques. Cela a également créé « the Central Drugs Standrad Control Organization » CDSCO et le contrôle général des médicaments « DCG »

Le CDSCO à la direction générale des services de santé, est une division au Ministère de la santé et le bien-être de la famille, du gouvernement en Inde, dirigé par Drug Controller General of India. (DCGI).

Le gouvernement indien, réalise le potentiel de la recherche clinique de nouvelles thérapies, il a modifié et amendé l'annexe Y (Schedule Y) de la loi de 1945. (93)

Annexe Y établit un ensemble de lignes directrices et les exigences pour les essais cliniques. Toutefois, l'annexe Y a été écrite avec l'industrie des génériques à l'esprit,

mais augmente l'entrée des entreprises pharmaceutiques étrangères (après l'introduction de règles de brevets strictes dans le domaine de la recherche clinique qui conduit le gouvernement à introduire de nombreux changements). Le gouvernement a reconnu l'importance de leur réglementation et développe ainsi les directives éthiques et réglementaires. Le Conseil indien de la recherche médicale (ICMR) a publié les lignes directrices éthiques pour la recherche biomédicale sur des sujets humains en 2000 et le CDSCO a publié les bonnes pratiques cliniques Indiennes (GCP) en 2001.

En 2005, CDSCO fait des révisions drastiques à l'annexe Y. Les changements qui ont eu lieu étaient :

1. Définitions pour la Phase I-IV des essais, qui ont éliminé le décalage de phase.

2. Des responsabilités claires pour les enquêteurs ; et les sponsors.

3. Exigences pour la notification des changements dans le protocole.

Et puis, l'application de brevet de produit en 2005, les innovations individuelles reconnaissant à travers les aspects commerciaux des droits de propriété intellectuelle (ADPIC), dont l'Inde avait signé en 1995, est entré en vigueur. Les entreprises indiennes ont commencé à respecter les droits de propriété intellectuelle, conformément aux normes internationales.

Les essais cliniques en Inde sont réglementés par les guidelines suivantes :

- La règle 122 A à E de « Drug and Cosmetic Act »
- l’annexe Y de « Drug and Cosmetic Act and rules » amendé en 2005
- les GCP émisent par le CDSCO en 2001
- les directives éthiques pour la recherche biomédicale sur les sujets humains par ICMR.
- La règle 122 DA de D et C Act
- La règle 122 de l’annexe Y

Les essais cliniques ont été définis à l'article 122 DAA de la Loi D et C en Inde comme « étude systémique de nouveaux médicaments dans le sujet humain pour générer des données pour la découverte et/ou la vérification de la clinique, pharmacologique (y compris la pharmacodynamie et pharmacocinétique) et/ou des effets indésirables avec l'objectif de déterminer la sécurité et / ou de l'efficacité des nouveaux médicaments ».

Pour la réalisation d'un essai clinique en l'Inde, il est nécessaire d'appliquer en prescrit le formulaire «44» ainsi que les frais nécessaires.

Un des essais cliniques ne peut être lancé après avoir obtenu l'autorisation écrite de la CEI et de DCG.

Une fois approuvé par DCG (I) et de la CEI, un demandeur peut commencer l'essai clinique conformément à l'annexe Y. Les produits importés d'autres pays exigent une licence distincte appelée «T-licence» (Trial License).

En outre, le promoteur doit soumettre un rapport d'étape tous les 6 mois selon le format de l’annexe Y. Pour les études qui sont arrêtées prématurément pour une raison quelconque, un rapport de synthèse doit être présenté dans un délai de trois mois. Ce rapport devrait fournir une brève description de l'étude, le nombre de patients exposés à la drogue, la dose et la durée d'exposition, les détails des effets indésirables des médicaments, le cas échéant, et la raison de l'arrêt de l'étude ou de ne pas poursuivre la demande de drogue nouvelle.

Conseil indien de la recherche médicale (ICMR) a lancé un système d'enregistrement en ligne des essais cliniques en 2007 appelé « Clinical Trial Registration India » (CTRI).

2.2.4. La Chine

Le secteur de la recherche clinique se développe rapidement en Chine comme en Inde. Le Registre chinois des essais cliniques a été créé en 2005 et remplit désormais les critères pour soumettre ses données au portail OMS de recherche sur le Web. Le registre des essais cliniques en Inde, annoncé la semaine dernière, est le plus récent des cinq grands registres du monde et a été créé pour satisfaire aux normes de l'OMS en matière de rapports et de notifications. (94)

Une mesure phare a été adoptée récemment concernant la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments et des dispositifs médicaux ; la CFDA a annoncé, (95) en aout 2015, plusieurs modifications visant à désengorger l'administration qui a pris beaucoup de retard et à diminuer les délais de traitement des dossiers. (96)

La circulaire n°230 de novembre 2015 révèle les principales directives pour sa mise en œuvre, à compter du 1er décembre 2015, qui porte sur les points suivants : (97) (98)

- Extension de la procédure accélérée de délivrance à de nouvelles catégories de médicaments, comme les médicaments infantiles, les médicaments innovants étrangers fabriqués en Chine, ou ceux pour lesquels un examen est également en cours pour l'obtention d'une AMM aux USA ou en Europe ;
- Modification du système du détenteur de l'AMM. Un programme pilote de 3 ans va être mené dans 10 provinces ;
- Changement de la classification pour les nouveaux médicaments ou les génériques, pour lesquels les définitions seront très différentes de celles précédemment en vigueur à la CFDA ;
- Simplification de la procédure d'approbation pour les essais cliniques. La CFDA désigne une plateforme pour enregistrer les études de bioéquivalence.

La Chine exige, pour l'approbation d'un nouveau médicament, que des essais cliniques complets aient eu lieu dans le pays.

L'obligation de mener des essais cliniques locaux complique la situation et l'autorité réglementaire chinoise (CFDA), au pouvoir renforcé, procède à un examen complet du dossier, indépendamment des approbations obtenues ailleurs dans le monde.

Des coupe-files existent cependant dans le système chinois. « La CFDA procède selon la clause du besoin. Un médicament essentiel contre le cancer de Roche sera par exemple très vite approuvé », constate Qin Xue, ancien directeur en Chine pour Dow Chemical, et ancien responsable de marché pour le groupe pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK).

D'autres critères peuvent accélérer l'homologation. « Si le médicament est entièrement nouveau et que vous envisagez de le fabriquer en Chine plutôt que de l'importer de Singapour, d'Europe ou des Etats-Unis, la procédure sera accélérée », ajoute Qin Xue.

Le feu vert de la CFDA ne signifie pourtant pas une vraie ouverture du marché chinois. « Il faut attendre encore un an pour que le médicament soit remboursé par le système de santé, explique Li Zhang. Et s'il figure sur une liste nationale, cela ne veut pas dire qu'il le sera sur telle ou telle liste locale. Sans compter que certaines villes ont un budget santé dans lequel ils peuvent puiser. L'accès au marché chinois est horriblement compliqué ».

80% des médicaments sont délivrés par les hôpitaux où officient des fonctionnaires. La lutte contre la corruption, marquée par le coup de semonce contre GSK en 2014 avec des responsables jetés en prison et une amende équivalente à 83 millions de francs, a secoué toute l'industrie. « Les autorités ont voulu faire un exemple. Ces pratiques étaient largement tolérées et elles resteront difficiles à changer. En Chine, offrir des cadeaux ou un excellent repas fait partie de la manière habituelle de conclure une affaire », remarque Li Zhang.

Malgré le durcissement de la réglementation, les groupes pharmaceutiques ne peuvent pourtant pas ignorer le deuxième marché pharmaceutique mondial, avec une progression de 19,1% entre 2011 et 2016. (99)

2.3. LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Les différentes étapes de la faisabilité d'un essai clinique dans les pays en voie de développement :

Sélection du centre : évaluation de la faisabilité, vérification de la disponibilité et des qualifications du personnel, capacité de recrutement des participants pour l'étude, autres études en cours, évaluation du matériel sur place, des besoins éventuels, logistique

Prises de contact avec les communautés, les chefs religieux, les représentants des associations locales (femmes, écoles, etc.)

Complexité de la mise en place : différents pays, différentes langues, différences culturelles, différents fuseaux horaires.

Investigation des autorisations nécessaires et des procédures et exigences des comités d'éthique : Les autorisation des comités d'éthique (national, local, centre de recherche, hôpital, institutions des investigateurs) ; autorisation des instances réglementaires, autorisation du minisètre de la santé publique, de la direction de la pharmacie (autorisation d'importation).

Il est donc difficile parfois de connaître les réglementations locales et nationales, d'où la necessité d'avoir de bons contacts, une bonne équipe sur place (personnel basé localement ou CRO).

2.3.1. L’Argentine

L’Argentine n’est dotée d’aucune loi nationale sur les essais cliniques. Ceux-ci sont encadrés par la Disposition 6677, de 2010, de l’ANMAT et par les Résolutions 1490/07 et 1480/2011 du Ministère de la Santé de la Nation. Il faut aussi remarquer que l’Argentine est un pays fédéral et que le domaine de la santé est en premier lieu une responsabilité provinciale. Plusieurs provinces ont d’ailleurs leur propre loi encadrant les essais cliniques de médicaments, notamment celles de Buenos Aires, Cordoba, Santa Fe et Neuquén, ainsi que la ville autonome de Buenos Aires, soit le district de la capitale du pays.
La plupart des éthiciens et des observateurs des essais cliniques en Argentine s’accordent à dire que l’absence de loi nationale ouvre la porte aux abus et que certains laboratoires profitent des failles du système pour ne pas remplir toutes leurs obligations envers les patients.

Alors que deux projets de lois ont été élaborés ces dernières années, les textes en question n’ont jamais atteint le stade du débat aux chambres, et ce malgré le fait qu’ils aient été portés par des élus de la majorité. « Nous travaillons à la création d’une vraie loi sur les essais cliniques, mais il y a beaucoup de résistances », explique-t-on du côté du secrétariat des droits humains de la Nation.

Le fonctionnement de certains comités d’éthique : en premier lieu parce que le cadre légal argentin leur donne un rôle central dans l’élaboration d’un essai clinique. En effet, selon la Disposition 6677-10 de l’ANMAT, ils ont pour fonction de « fournir une garantie publique de la protection des droits, de la dignité, la sécurité et du bien-être des participants d’une étude». Et la Résolution 1480/2011 du Ministère de la santé de la Nation affirme que les comités d’éthique en investigation (CEI) sont « l’axe central de la vigilance et de la protection des droits des patients ».

Les CEI sont ainsi les garants du respect de l'éthique et de la défense des droits des patients au cours d'un essai clinique, le rôle de l'ANMAT étant axé sur le contrôle des médicaments en tant que tels et du respect « technique » des protocoles de recherche. Mais les critères de composition et de fonctionnement de ces CEI ne sont pas clairement définis, ce qui entraîne de profonds dysfonctionnements.

2.3.2. L'Afrique

De 2005 à 2015, le nombre d'États Membres dotés d'une autorité nationale de réglementation pharmaceutique est passé de 40 (87 %) à 45 (96 %), et 16 de ces ANRP (Autorités nationales de réglementation pharmaceutique) (soit 34 % du total) sont autonomes ou semi-autonomes (selon des données non publiées de l'OMS). Alors que 40 pays (85 %) ont établi des lois régissant les produits médicaux, seules 7 ANRP (15 %) sont légalement habilitées à exercer les cinq fonctions essentielles de la réglementation. En outre, les lois régissant le mandat des ANRP ne couvrent pas tous les produits médicaux.

La capacité à exécuter des tâches de réglementation précises varie d'un pays à l'autre. La majorité des autorités nationales de réglementation pharmaceutique ne sont pas dotées de tous les moyens nécessaires pour réglementer les produits médicaux à cause de la pénurie persistante de ressources humaines, techniques, logistiques et financières. Seules 15 ANRP (32 %) enregistrent les dispositifs médicaux ou contrôlent leur importation. Vingt-et-un pays disposent de personnels de réglementation à temps plein chargés de l'évaluation de la qualité et des données précliniques. Toutefois, la capacité à évaluer les données cliniques et à les analyser dans l'optique de la prise de décisions fait particulièrement défaut.

Le délai fixé pour l'approbation des essais cliniques ou l'autorisation de mise sur le marché des produits est souvent supérieur à un an, ce qui est bien trop long pour les produits ayant fait l'objet d'une approbation préalable au regard de normes recommandées par l'OMS, y compris la présélection de l'OMS.

À cause de la faible performance des autorités nationales de réglementation pharmaceutique, on constate que les produits médicaux de qualité

inférieure/faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits prolifèrent désormais dans la Région africaine, laquelle se trouve dans le peloton de tête en ce qui concerne la notification des cas au système d'alerte rapide de l'OMS.
Les enquêtes menées à ce jour montrent que les taux d'échec de la qualité atteignent 28 % dans certains cas. Trente-quatre pays (72 %) sont dotés de laboratoires de contrôle de la qualité plus ou moins développés, 21 d'entre eux (63 % du total) s'occupent de la surveillance des marchés.

Les initiatives en faveur de l'harmonisation et de la convergence des réglementations prônent la mise en commun des compétences et le partage des expériences entre pays, et au sein des communautés économiques régionales. La Communauté de l'Afrique de l'Est (EAC) et la Communauté de développement de l'Afrique australe (SADC) réalisent des examens conjoints en vue de l'homologation des médicaments, et ces mêmes communautés économiques régionales appliquent une reconnaissance mutuelle des décisions prises en matière de réglementation. Ces initiatives ne sont toutefois pas encore alignées de manière à accélérer l'harmonisation des exigences réglementaires et la convergence de la réglementation pharmaceutique dans la Région. (100)

PARTIE 3 :

Les avancées pour faire face aux risques

1. La nouvelle réglementation Européenne

1.1. UNIFORMISATION DE LA REGLEMENTATION

Les évolutions de la législation française induites par le règlement Européen sur les essais cliniques :

- La législation française : Ne doit pas aller à l'encontre ou contredire le règlement européen, doit completer le règlement sur les points confiés par celui-ci aux Etats membres.
- Deux conséquences directes : Abroger toutes les dispositions nationales contraires, mais aussi équivalentes à celles contenues dans le règlement. Adapter et/ou adopter les dispositions requises par le Règlement.
- Difficulté majeure : La législation française ne propose pas de texte selon le type de produit objet de la recherche. (101)

1.2. AUGMENTATION DE L'ATTRACTIVITE

L'un des objectifs de la réglementation UE n°536-2014 est aussi l'augmentation de l'attractivité du pays en matière de recherche clinique. (102)

Une analyse réalisée par le LEEM en 2014 grâce aux données recueillies pour 36 laboratoires pharmaceutiques a mis en évidence une diminution importante du recrutement en France entre 2012 et 2014. Le nombre de paients recrutés est ainsi estimé à 14634 en 2014 contre 22114 en 20112, soit une baisse de 33.8%. Ce recul ne concerne pas uniquement notre pays puisque le même constat est fait au niveau européen mais aussi au niveau international.

Cette même étude montre également que les délais réglementaires ont augmenté entre 2012 et 2014 : ainsi, le délai médian entre la soumission du dossier à l'ANSM et l'autorisation de l'essai était de 55 jours en 2014, ce qui représente une augmentation de 12.8%. Cette augmentation est encore plus forte concernant l'avis du CPP : elle est de 14,8% pour un délai médian de 62 jours. (103)

1.3. LE CONSENTEMENT ECLAIRE

Parallèlement à la notion de consentement éclairé, qui souligne la nécessité de communiquer toutes les informations disponibles aux patients inclus dans l'essai, apparaît également la notion clé de transparence dans la réglementation de la mise en place des essais cliniques. C'est cette notion qui est remise en question lorsque sont dénoncés les conflits d'intérêts apparaissant dans la mise en place des essais cliniques. Pour y remédier a été adopté en 2010 aux Etats-Unis, puis en 2013 en France, le « Sunshine Act », qui crée une obligation de publication des liens entre les entreprises de produits de santé et les professionnels de santé sous peine de sanctions.

« Ce Sunshine Act pour les médecins américains exige que tout fabricant de médicaments, de dispositifs, de matériels médicaux ou biologiques, mais aussi tout groupement d'achats de ces mêmes produits, déclare tout paiement consenti à un médecin ou à un centre hospitalier universitaire. Est aussi concerné tout organisme appartenant à l'industrie et intervenant d'une façon ou d'une autre dans la production, la préparation, le développement, l'élaboration, la transformation, la commercialisation, la promotion, la vente ou la distribution de ces produits. »

« Il n'est pas seulement question de numéraire, qu'il s'agisse de versements d'honoraires, de primes, d'avances de frais ou de royalties pour l'exploitation d'un brevet, mais aussi des cadeaux, loisirs, repas, voyages, dons ou autres intéressements au capital d'une entreprise. Tout ce dont la valeur est supérieure à 10 $ (un peu plus de 7 €) doit être déclaré. » (104)

1.4. UNE SEULE AUTORISATION GLOBALE

Le nouveau règlement de l'Union Européenne prévoit un accès plus rapide et simplifié des laboratoires aux essais cliniques menés sur des cohortes de patients européens : une seule autorisation globale quand il en fallait une par pays.

En France les procédures s'allègent aussi avec la règle du « contrat unique » et un délai maximum de réponse à toute demande de 60 jours calendaires ; l'absence de réponse valant accord tacite.

A la clé, l'espoir de relocaliser la recherche clinique au sein des pays de l'UE. Ce retour profitera en premier lieu aux patients européens qui disposeront plus tôt de nouveaux médicaments testés sur des personnes présentant les mêmes profils socio-démographiques qu'eux. Il servira aussi le rayonnement des équipes dont la notoriété dépend des études conduites dans leurs laboratoires et l'expertise des professionnels impliqués qui approfondissent leurs connaissances en conduisant des essais cliniques.

L'enjeu est crucial. Il en va de la compétitivité de l'Europe qui doit soutenir l'excellence de sa médecine en concevant et partageant les meilleures pratiques.

1.5. AUTRES NOUVEAUTES

La demande d'autorisation unique européenne est déposée sur un portail européen et est divisée en deux parties :

- Une autorisation scientifique et technique, donnée par une autorité nationale et qui est valable dans tous les pays,
- Une partie éthique étudiée en parallèle au niveau de chaque Etat membre concerné pour tenir compte des spécificités et des sensibilités nationales.

Ces mesures publiées le 16 avril 2014 corrigent les défauts longtemps pointés par les industriels.

1.6. MESURES INTRODUITES DANS LA REGLEMENTATION SUITE A L'ACCIDENT A RENNES EN JANVIER 2016 (10)

Les mesures de vigilance ont été renforcées de manière à mieux prendre en compte l'apparition de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves.

La définition du fait nouveau se réfère désormais à toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'essai ou du produit objet de l'essai, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de l'essai, ou à suspendre, interrompre ou modifier le protocole de recherche. Pour les essais portant sur une première utilisation chez un volontaire sain, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau.

Renforcement des mesures de vigilance :

Effets indésirables graves inattendus :

- Ayant entrainé la mort ou mis la vie en danger : notification sans délai à l'ANSM
- Autres effet indésirables graves inattendus : notification sous 15 jours à l'ANSM
- Sur volontaires sains : notification sans délai à l'ANSM

Faits nouveaux :

- Notification sans délai à l'ANSM et au CPP
- Si volontaires sains : notification sans délai à l'ANSM, CPP et directeur général de l'ARS
- Si volontaires sains pour une première administration /utilisation d'un médicament :

1) suspension administration/utilisation pour autres volontaires

2) prise de mesures de sécurité urgentes appropriée

3) notification sans délai à l'ANSM, au CPP et au directeur général de l'ARS.

Par ailleurs, les conditions d'autorisation de certains lieux de recherche sont renforcées, notamment pour ceux concernant les premières administrations à l'homme pour lesquels les autorisations ne sont délivrées que pour trois ans au lieu de sept.

2. Audits et Inspections

2.1. EXEMPLE : LA FDA S'IMPLANTE DANS LES PAYS EMERGENTS.

Une inspection est un contrôle officiel par les Autorités compétentes des documents, des locaux matériels, des enregistrements, des systèmes d'assurance qualité et de toutes autres ressources considérées par ces autorités comme étant en rapport avec la recherche biomédicale.
La finalité d'une inspection est le respect des BPC afin de garantir une protection des personnes. (64)

En 2008, le CDSCO (Central Drugs Standard Control Organization) a commencé l'inspection des essais cliniques en Inde. Mais plusieurs inspections sur place ont commencé tout récemment en 2010 par la FDA : formé d'inspecteurs indiens et d'experts réglementaires pour maintenir la qualité des essais.
CDSCO a également lancé un programme d'inspection des essais cliniques et a publié un document de conseil pour l'inspection des essais cliniques sur site d'essai clinique, le sponsor et les CRO ainsi que de fournir des informations aux investigateurs, aux sponsors et aux CRO sur les procédures d'inspection et de mesures de suivi.

2.2. EN CHINE

Suite à la restructuration de l'organisme réglementaire de Chine, la China Food and Drug Administration (CFDA), en 2013, la procédure réglementaire comprend désormais des inspections pour toutes les entreprises pharmaceutiques internationales et locales qui disposent de produits inscrits en Chine. Dans le cadre de l'engagement continu à répondre aux besoins des clients relatifs aux réglementations locales chinoises, l'équipe de services de laboratoire central de Covance à Shanghai (Covance CLS Shanghai) conseille nos clients en matière d'inspections de la CFDA. Forte de plus de 10 ans d'expérience en Chine, l'équipe Covance CLS Shanghai dispose d'une excellente maîtrise des exigences réglementaires et opérationnelles de la CFDA, et elle aide les clients au moyen d'un procédé normalisé et de documents associés. (105)

2.3. INSPECTIONS BPC DEMANDEES PAR LE CHMP

Des inspections BPC ont été demandées par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain) de 1997 à décembre 2011 dans de nombreux pays. On montre une vue d'ensemble (figure n°23) qui est divisé par les 3 régions principales, EU (Union Europeene) /EEA (European Economic Association), l'Amérique du Nord et le reste du monde (l'Afrique, le Moyen-Orient/Asia/Pacifique, Central/De Amérique Du Sud/ l'Europe de l'Est).

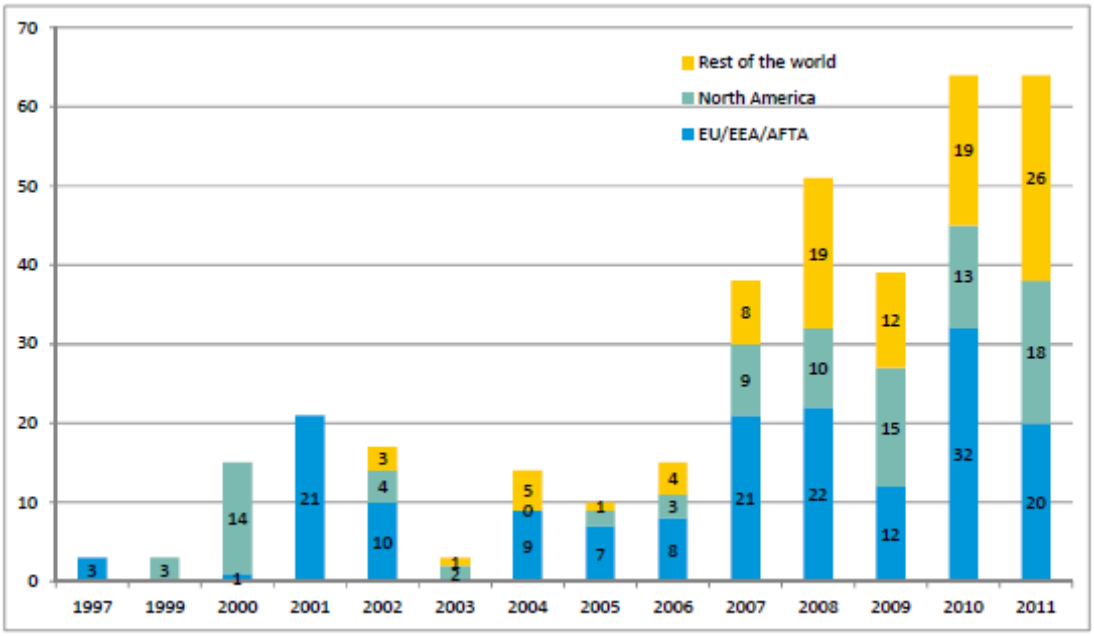


Figure n°23 : Inspections BPC par an et par région démandées par le CHMP (54)

Ce rapport contient des informations de plus de 1340 essais cliniques d'autour de 677 AMM soumis depuis 2005. Les inspections ont été demandé pour 357 sites de 1997 jusqu'à 2011, donnant une idée du très petit échantillon des sites qui sont, ou peuvent être, inspectés.

Les demandes de l'inspection incluent aussi un certain nombre de sponsors, CROs et des laboratoires.

Depuis 1997, 166 inspections (de 46.5 %) ont été demandées pour des sites dans la région EU/EEA, 93 (26.05 %) ont été demandées pour des sites en Amérique du Nord et 98 (27.45 %) dans le reste du monde. (54)

3. La transparence des essais cliniques

3.1. LA PETITE HISTOIRE

Le 30 Septembre 2004, Merck Sharp & Dohme (MSD) décide de retirer du marché son médicament phare, le Vioxx. En une journée, un quart de la valeur boursière de MSD part en fumée. Cette décision intervient suite aux résultats intermédiaires d'un essai clinique mené par MSD. Cet essai, mené avec la dose maximale recommandée en France et dans une autre indication, montre une augmentation des risques cardiovasculaires chez le patient. Une polémique se déclenche très rapidement mettant en cause l'opacité des essais cliniques et de leurs résultats. (106)

Très vite, MSD est mis en cause pour avoir eu connaissance très en amont de ces risques mais de ne pas en avoir tenu compte. La FDA et les Agences Réglementaires européennes sont également embarquées dans la polémique. Leur capacité d'analyse des données cliniques et des résultats d'essais cliniques sont sous le feu des critiques. Jusqu'ici, les associations et militants appelant à une plus grande transparence des essais cliniques n'avaient que peu d'écho dans la société. Mais le retrait du Vioxx va radicalement changer la donne. Laboratoire, Agences Réglementaires, journaux scientifiques sont tous emportés par le scandale et sont invités à faire leurs auto-critiques. L'opinion publique demande des comptes. Et pour la première fois, les appels des associations vont se traduire par des actes concrets des principaux acteurs initiant un mouvement inexorable vers plus de transparence.

En février 2005, la Fédération internationale de l'industrie du médicament (IFPMA) adopte une position (107) visant à publier les informations de base des protocoles des essais cliniques de Phase 2 et 3 dans les 21 jours qui suivent le recrutement des patients. La recommandation de l'IFPMA à ses adhérents porte naturellement sur le registre US (www.clinicaltrials.gov) qui est le plus connu à cette époque et permet un enregistrement sur une base volontaire. Ce choix n'aura pas été difficile à faire. Aucun registre européen n'existe en février 2004. Le premier registre européen, EudraCT, sera créé 3 mois après avec l'entrée en vigueur de la Directive 2001/20. Mais l'accès à ce registre ne sera pas public et ne sera réservé qu'aux Agence Réglementaires Européennes.

En 2005, l'ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) prend à son tour une position inédite. L'ICMJE est un organisme réunissant 12 des plus prestigieux journaux scientifiques. Pour obliger les sponsors et les investigateurs d'essais cliniques à publier les informations du protocole, l'ICMJE décide de refuser de publier un article scientifique si le résumé du protocole n'est pas enregistré sur un registre public compatible avec les 20 critères fixés par l'OMS. Ces 20 critères sont le nombre minimum d'informations relatives à un essai qui doivent figurer dans un registre pour que cet essai soit considéré comme totalement enregistré. Le registre US fait partie de ces registres.

Cette obligation porte, elle aussi, sur tout essai clinique de phase 2 à 4. Les essais de phase 1 sont exclus de cette obligation.

De nombreux journaux scientifiques vont imiter l'ICMJE et adopter une politique identique. L'effet va être radical. Surtout pour la recherche publique.

Avant mai 2005, le registre US référençait 13 153 essais cliniques. En 6 mois, le nombre d'essais enregistrés sur ce registre va augmenter de 73%. Seulement un quart des études enregistrés lors de ces 6 mois sur le registre US sont menés par l'industrie pharmaceutique. En Avril 2007, 40 000 études sont présentes sur le registre US. Le nombre d'études sur les autres registres compatibles avec les requis OMS explosent également.

Le 27 Septembre 2007, le Président Georges W. Bush signe la révision de la loi FDAAA (Food and Drugs Administration Amendments Act). Cette loi, portée par des Sénateurs républicains, oblige pour la première fois les laboratoires à publier sur le registre US les résumés des protocoles des essais cliniques de phase 2 à 4 menés sur le territoire américain. La section 801 de la FDAAA introduit également une autre avancée : l'obligation de publier sur le registre US le résumé des résultats de ces études pour les médicaments enregistrés aux Etats-Unis. Ces obligations sont une conséquence directe du retrait du Vioxx.

Les laboratoires prennent l'engagement de publier les résumés des résultats des études cliniques pour chaque médicament commercialisé. 3 registres compatibles avec les critères OMS sont conseillés. Le registre US, le registre japonais et un registre indépendant basé au UK (ISRCTN). Les phases 1 chez les patients restent exclues de la prise de position des laboratoires.

Mais 1 an après, en Novembre 2009, l'IFPMA imite l'ICMJE et étend sa prise de position à tous les essais réalisés avec des patients.

En 2009, l'Afssaps (désormais ANSM) crée son registre. Les sponsors doivent enregistrer les essais cliniques sur ce registre.

Le registre français n'exige pas les informations de base requises pour obtenir la reconnaissance de l'OMS. L'enregistrement sur le site français ne permet pas de remplir les obligations fixées par l'ICMJE. Contrairement au registre sri-lankais, iranien ou cubain. Pour pouvoir publier un article dans un journal scientifique, les sponsors d'essais cliniques en France sont obligés d'enregistrer leurs essais sur un 2e registre approuvé par l'OMS.

Toujours sous la pression de l'opinion publique, les laboratoires vont prendre une nouvelle position inédite. En 2010, les laboratoires prennent l'engagement de publier dans les journaux scientifiques les résultats, positifs ou négatifs, de toutes les phases 3.

En Europe, des registres nationaux ont été lancés. Certains sont compatibles avec les registres OMS. Mais les informations stockées dans EudraCT ne sont toujours pas

publiques. En 2008, la Commission Européenne initie la création du registre EU-CTR avec l'espoir de le lancer en 2009. Mais le projet prendra 2 ans de retard.

En 2011, EU-CTR est lancé. Il est compatible aux requis de l'OMS. Toutes les résumés des protocoles des phases 2 à 4 réalisés en Europe depuis 2004 deviennent publics. Malheureusement, les phases 1 restent confidentielles et nécessitent d'être enregistrées sur un 2e registre public pour répondre aux obligations de l'ICMJE.

En 2014, la Commission Européenne décide de rendre obligatoire la publication des résumés des résultats de tous les essais depuis 2004 (et toutes les phases pédiatriques depuis 2007).

La même année, l'Agence Européenne du médicament (EMA) publie la Policy 70 (108) : à partir du 1er Janvier 2015, tous les rapports d'essais cliniques utilisés pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché seront rendus publics sur le site web de l'Agence. Des centaines de milliers de pages de résultats deviennent accessibles fin 2016.

Toujours la même année, le législateur européen vote le Règlement Européen 536/2014. Le législateur décide qu'à partir d'Octobre 2018, tous les documents cliniques seront rendus publics : Les protocoles, les brochures Investigateur, les consentements éclairés, les rapports d'inspection, les violations sérieuses au protocole, les mesures de sécurité urgentes….

Finie la distinction patients/volontaires sains. Tout essai clinique sera concerné. L'Europe, longtemps à la traîne, deviendra le leader mondial de la Transparence des Essais Cliniques.

L'opinion publique continue d'exercer sa pression. Des ONG comme BioEthics International (109) ou Alltrials (110) publient des classements sur les politiques de transparence des industries

3.2. LES 5 PRINCIPES

En 2014, les représentants des laboratoires européens (EFPIA) et américains (PhRMA) décident de prendre les devants et s'engagent sur 5 principes (111) :

1. Sur demande des chercheurs, donner accès aux données brutes, aux protocoles et aux rapports d'essais cliniques de tout médicament ayant obtenu l'AMM aux US ou dans l'UE à partir de 2014.
2. Rendre accessible au public les résumés des résultats. Cet engagement est une reprise de la position de 2008.
3. Travailler pour la mise en place de résumés des résultats en langage patient. Ces documents deviendront obligatoires à partir de 2018 en Europe.
4. Certifier que des procédures sont en place pour mettre en oeuvre la politique de Transparence
5. Réaffirmer l'engagement pris en 2010 de publier toutes les phases 3 dans la littérature scientifique

Les américains, longtemps à la pointe, sont dépassés. En septembre 2016, la section 801 de la FDAAA est mise à jour pour s'aligner sur l'Europe. La publication des résumés des résultats d'essais cliniques de phase 2 et 4 réalisés aux US devient obligatoire. Soit la position prise par la Commission Européenne en 2014.

En Mars 2017, le groupe de travail de la FDA sur la Transparence publie un rapport (112) demandant au nouveau Président et aux législateurs d'agir pour rattraper le retard sur l'Europe.

3.3. LA VOLONTE DE TRANSPARENCE VIS-A-VIS DU PUBLIC ET DES PATIENTS :

- Création d'une base de données européenne sur les essais cliniques.
- Obligation de s'assurer que les patients comprennent les implications de l'essai clinique
- Droit de retirer son consentement à tout moment
- Obligation de publier un résumé des résultats des essais cliniques : Il est obligatoire de rendre public tous les résultats des études cliniques, que ces résultats soient positifs ou négatifs et permettre ainsi l'accès aux données recueillies au cours de la recherche clinique. (Article 37.4).
- Publication des résultats négatifs et obligation de publier un résumé compréhensible par les citoyens : Ainsi, moyennant évidemment un travail de synthèse qui devra être entrepris par les différents acteurs du domaine, chaun devrait être à même de se forger une opinion sur les alternatives thérapeutiques disponibles pour la prise en charge de telle ou telle pathologie.
- Une protection des données commercialement sensibles pour éviter le détournement des résultats.

La transparence ainsi instituée avec la publication et l'accès aux résultats négatifs permet une synthèse des études sur un produit donné. Cela permet de gagner de la sécurité et du temps et donne un accès à tous les alternatives thérapeutiques qui lui sont proposées » se félicite Yves Alamercery, membre du comité directeur de l'AFCROs. (113)

Une manière pour l'industrie pharmaceutique de reconquérir la confiance perdue.
Ces synthèses pourront être rédigées en concertation avec des groupes de patients impliqués.

Une volonté de maintenir le plus haut niveau d'exigence, de qualité et d'éthique.
Le nouveau règlement pose aussi des critères de sécurité, et d'éthique très stricts afin de maintenir les conditions de qualité optimales et d'éviter les dérives dénoncées sous

d’autres latitudes.

Un axe tend aussi à se développer : la concertation avec les patients, véritable valeur ajoutée des essais cliniques.
« L’implication des patients est de plus en plus recherchée en amont comme en aval confie Yves Alamercery, membre du Comité Directeur de l'AFCROs. Avant la recherche, les patients peuvent être associés à la définition des objectifs de l’étude. En effet, les priorités des médecins ne sont pas toujours celles des malades. Il revient au patient de dire quelles améliorations il considère comme essentielles. Il peut aussi intervenir sur la définition des critères de sélection des cohortes afin de réduire les motifs d’exclusion et de permettre à l’étude de gagner en transposabilité.

Concernant le déroulé de l’essai, les associations de patients peuvent limiter les contraintes en proposant un suivi qui impacte le moins possible la qualité de vie des volontaires. Durant l’étude, les patients peuvent aussi déployer un système de coaching afin de soutenir les volontaires et d’éviter les arrêts en cours d’étude. Enfin la valorisation des résultats doit faire l’objet de publications co-rédigées et de campagnes co-organisées avec les représentants des patients. Autant de pistes qui laissent présager l’avènement d’une nouvelle ère de la recherche clinique.

L’OMS a fait paraître en avril 2015 une déclaration publique préconisant la divulgation des résultats, quels qu’ils soient, des essais cliniques de produits médicaux. Cette initiative vise à s’assurer que les décisions relatives à l’innocuité et à l’efficacité des vaccins, médicaments et dispositifs médicaux au service de la population sont étayées par les meilleures données factuelles disponibles. (114)

Ainsi, la réglementation concernant la mise en place des essais cliniques a été renforcée afin d’assurer le respect les règles éthiques fondamentales introduites dans la déclaration d’Helsinki. (115)
Cependant, une fois que la mise en place d’un essai a été validée, la responsabilité de la bonne information du patient et l’évaluation des risques qu’il encourt,

conformément à la législation, repose entièrement sur le laboratoire pharmaceutique et les médecins qui mènent l'essai, ce qui soulève la controverse de la transparence.

4. Harmonisation

En 1995, la conférence internationale d'harmonisation (CIH) est parvenue à un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques. Le document de consensus doit être pris en compte, comme convenu par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne des médicaments et publié par l'agence. (116)

Procédure d'harmonisation : la « Voluntary Harmonisation Procedure »

En 2004, les chefs des Agences Nationales Européennes du médicament (HMA) se sont accordés pour créer le Clinical Trials Facilitation Group (CTFG), responsable de coordonner la mise en place de la directive européenne 2001/20 EC sur les essais cliniques de médicaments dans les états membres, et de coordonner les essais cliniques en Europe.

Depuis 2009, le CTFG propose donc aux promoteurs d'études cliniques une évaluation coordonnée et simultanée des essais cliniques multinationaux par les autorités compétentes nationales concernées, et ce sur une base volontaire. On nomme donc cette procédure la VHP (Voluntary Harmonisation Procedure).

Cette procédure a déjà été mise à jour à plusieurs reprises. En 2010, les modifications concernent l'élargissement de son champ d'application, l'inclusion des amendements substantiels dans le processus d'évaluation coordonnée et l'amélioration des délais d'évaluation. En 2013, les principales modifications concernent la possibilité pour le promoteur de désigner le pays référent, d'introduire un nouveau pays dans la procédure

VHP, de répondre aux avis sous conditions, et de transmettre des questions lors de l'évaluation des modifications substantielles. (117)

La VHP est divisée en 3 phases :

Phase 1: Demande de VHP

Cette phase dure au maximum 5 jours. Le sponsor doit donner le nom de toutes les autorités compétentes (NCAs) souhaitant participer à l'essai clinique (minimum 3 pays), apporter un dossier complet de soumission et la décision des états voulant participer à la VHP.

Phase 2 : évaluation du dossier VHP

Elle consiste en une évaluation complète du dossier de l'étude par toutes les NCAs. Si aucune information supplémentaire n'est nécessaire, la réponse est donnée le 30ème jour. Dans le cas contraire, l'avis du CTFG sera rendu maximum 60 jours après le début de cette phase.

Phase 3 : évaluation nationale

Le promoteur a 20 jours calendaires après l'avis favorable du CTFG pour soumettre le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique aux autorités compétentes des différents pays participant à la VHP, en y ajoutant l'avis du CTFG. Les autorités compétentes des pays concernés ont alors 10 jours pour rendre leur avis.

En passant par la VHP, le délai d'obtention de l'autorisation de l'essai clinique est donc de 35 jours, au plus tôt, à 95 jours, au plus tard. (118)

5. Les associations

EDCTP

L'Association de l'EDCTP (The European & Developing Countries Clinical Trials Partnership) a été créée à La Haye, aux Pays-Bas, en 2014.
Le partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP) est un programme de collaboration unique entre 14 pays de l'Union européenne, la Norvège et la Suisse et 47 pays d'Afrique subsaharienne pour lutter contre les trois principales maladies liées à la pauvreté: le sida, la malaria et la tuberculose. Depuis son lancement en 2003, il a déjà fait progresser la recherche et l'innovation au bénéfice des populations locales africaines. (119)
Ce partenariat Europe-Pays en développement soutient les projets couvrant plusieurs centres et associant les essais cliniques, le renforcement de la capacité et la constitution de réseaux. (120)
L'EDCTP est un programme phare pour encourager les Africains à assumer le leadership dans la recherche scientifique.

Avec 74 % des financements de l'EDCTP investis dans des activités mises en oeuvre par des institutions de recherche africaines et plus de 70 % des activités financées par l'EDCTP dirigées par des chercheurs africains, l'Europe s'engage fermement en faveur d'un réel partenariat. Le programme de l'EDCTP a également contribué à la mise en réseau de la recherche africaine qui a débouché sur le lancement de quatre réseaux régionaux africains d'excellence pour les essais cliniques. De plus, le renforcement des capacités d'examen éthique et des autorités réglementaires nationales dans de nombreux pays d'Afrique a permis d'améliorer l'environnement éthique et réglementaire. L'EDCTP a été le principal bailleur de fonds de l'initiative africaine pour établir un registre panafricain des essais cliniques (PACTR), un registre primaire d'essai clinique officiellement reconnu par l'OMS.

Au cours d'une étude clinique pour la recherche sur le VIH/sida, l'EDCTP a joué un rôle essentiel concernant la réussite de cette étude, principalement par son important

soutien financier. Cette étude a été menée par un consortium composé de plusieurs équipes universitaires d'Afrique (Burkina Faso, Ouganda, Zambie et Afrique du Sud) de France et de Norvège. Toutes ces équipes travaillent ensemble depuis longtemps. Ce consortium avait notamment pour objectif de renforcer les capacités de l'Afrique afin de développer et de mettre en oeuvre ce type de recherche qui implique de nombreuses disciplines, notamment la biologie, les soins médicaux, la gestion de données, des activités de conseil, etc. (Etude PROMISE-PEP). Car réaliser des essais cliniques en Afrique de l'ouest, et plus généralement en Afrique, soulève de nombreux défis, notamment la compréhension et l'adhésion des communautés où les essais sont réalisés, un personnel adéquatement formé et capable de réaliser des essais conformes aux bonnes pratiques médicales, des infrastructures adaptées (installations, équipements, électricité, connexion Internet) et une chaîne logistique adéquate, un environnement éthique et réglementaire approprié avec des déontologues et des responsables de la réglementation qualifiés, sans oublier des capacités de gestion administrative et financière adéquates.

L'EDCTP a adopté une approche par programmes du renforcement des capacités. Ses activités de renforcement des capacités, telles que la formation et la modernisation des infrastructures des centres de recherche cliniques, ainsi que ses activités de mise en réseau, sont intégrées dans les projets de recherche.

Bourses d'éthique de la recherche médicale

Les bourses d'éthique de la recherche médicale ont été lancées en 2005 et restent un programme phare de l'EDCTP. Il y a eu dix appels à propositions dans le cadre du programme d'éthique de l'EDCTP jusqu'en 2011. Au total, 75 bourses ont été accordées dans 23 pays d'Afrique subsaharienne, pour un financement total d'un peu plus de 4 millions d'euros. L'objectif de ce programme de bourses est de renforcer le cadre de l'examen éthique dans les institutions et les pays d'Afrique subsaharienne. Les bourses sont attribuées pour développer les ressources humaines et les infrastructures nécessaires à la constitution de comités d'examen éthique fonctionnels, compétents, indépendants et durables en Afrique. Un examen éthique efficace de la recherche médicale, essais cliniques compris, est essentiel pour

développer des interventions et des technologies médicales en Afrique et pour l'Afrique.
À travers ce programme, l'EDCTP a fondé l'établissement et le renforcement du cadre de l'examen éthique pour la recherche médicale dans des pays qui n'avaient initialement aucune capacité ou des capacités limitées en matière d'éthique, tels que le Bénin, la République démocratique du Congo, le Gabon, la Guinée, le Liberia, le Mozambique, le Rwanda et le Togo.

De plus, En vue de préparer son deuxième programme, l'EDCTP a intensifié ses efforts financiers afin de développer le registre panafricain des essais cliniques (PACTR). Il s'agit du premier registre primaire avalisé par l'OMS en Afrique. L'enregistrement des essais sur le portail du PACTR (www.pactr.org) satisfait aux conditions de l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) et alimente le système international d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP) de l'OMS. Le registre PACTR facilite la compréhension des dynamiques régionales de la recherche, permet d'identifier les lacunes en vue d'études futures et de faciliter l'analyse des essais en Afrique en fonction de leur champ d'intervention, de leur qualité et de leur financement. La croissance de l'enregistrement des essais cliniques dans le PACTR a été exponentielle en 2014, avec 388 essais cliniques enregistrés au 31 décembre 2014.

CONCLUSION

Les essais cliniques constituent une étape essentielle dans la mise au point de médicaments nouveaux et sûrs, mais aussi dans l'amélioration des traitements médicaux.
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 image de ce type de recherche clinique ; 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.

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.

Les essais cliniques conduits convenablement peuvent fournir plusieurs avantages : les medecins acquièrent une expérience de première main de nouveaux médicaments

ainsi qu'une formation ; les essais cliniques sont une source de fond pour les ressources des hôpitaux publics afin d'améliorer les infrastructures. Les nouveaux traitements testés qui ont une importance directe pour la santé des personnes dans les pays participants, tandis que la participation à des essais internationaux est bénéfique pour la base de la science et, dans certains endroits comme l'Inde et l'Afrique du Sud, l'économie du pays est concernée.

A la fin toutes les données doivent avoir un niveau de qualité acceptable par les autorités du monde entier et les droits, la santé et le bien-être des sujets doivent être protégés à tout moment.

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.

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 clinique.

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 non conforme 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.

L’essai clinique devant assurer l’efficacité du produit pharmaceutique se déroule dans un environnement hautement contrôlé sur des individus soigneusement sélectionnés avec l’objectif de vérifier l’action biologique pour les bénéfices de populations entières dans leur environnement « naturel ». Le modèle de l’essai clinique endossé par la pratique biomédicale est à la quête d’un principe universel applicable à tout le monde indépendamment des caractéristiques particulières et contextuelles. Les soins particuliers reliés aux besoins individuels, sociaux et culturels, voire politiques, constituent une préoccupation secondaire.

La pratique « traditionnelle », de son côté, tente essentiellement de répondre à des besoins particuliers, tenant compte de la personne et de ses caractérisitques propres. (61)

Il est important de rappeler que le succès thérapeutique dépend non seulement de donner l’agent thérapeutique correct au patient mais aussi les informations appropriées pour l’utiliser avec succès. C’est dans cette étape qu’intervient le pharmacien et le médecin qui ont un rôle clef dans la réussite thérapeutique.

Bibliographie

1. **RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. s.l. : Journal officiel de l'Union européenne.**

2. ANSM. http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0. *Les essais cliniques - ANSM.* [En ligne]

3. —. *http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Qu-est-ce-qu-un-essai-clinique/(offset)/1.* [En ligne] 2017.

4. —. http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/A-propos-du-repertoire-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques. [En ligne] 2016.

5. https://faq.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689877&dateTexte=&categorieLien=cid. [En ligne]

6. *Règlement (UE) n° 536/2014 du parlement Européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.* 27 05 2014, Journal officiel de l'Union européenne.

7. LEEM. Les essais cliniques en 12 questions. *Conférence de presse "attractivité de la France pour la recherche clinique internationale".* [En ligne] 28 Février 2017. http://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf.

8. Le pharmacien dans l'industrie. *http://www.leem.org/article/pharmacien-dans-lindustrie.* [En ligne]

9. *Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale Enquête 2014.* Courcier, Soizic. 2015. LEEM.

10. ***Résultats de l'enquête 2016 sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale.*** **LEEM. 2017.**

11. Essais cliniques un risque ou une chance ? ***Mines Paris Tech.*** **[En ligne] http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo14/promo14_G11/www.controverses-minesparistech-3.fr/_groupe11/essais.html.**

12. ***http://www.controverses-minesparistech-3.fr/~groupe11/essais.html*** **. [En ligne]**

13. Européenne, Commission. ***Rapport de la commission au parlement européen et au conseil.*** **Bruxelles : s.n., 2013.**

14. http://www.fcrin.org/support-outils/actualites-reglementaires/loi-jarde . ***Actualités réglementaires.*** **[En ligne]**

15. http://www.3c28.fr/loi-huriet-serusclat.php. ***Centre coordination cancérlogie.*** **[En ligne] 2017.**

16. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte. ***Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine.*** **[En ligne] 2017.**

17. Code de la santé publique . ***Legifrance.*** **[En ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=A8125C5DCE7D3AAA0C7648C5EF53C95C.tpdila14v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170919.**

18. Article R1121-1. ***Legifrance.*** **[En ligne] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=A8125C5DCE7D3AAA0C7648C5EF53C95C.tpdila14v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006190943&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170919.**

19. LegiFrance. *Code de la santé publique.* [En ligne] Décret 2004-802 2004-07-29. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=A8125C5DCE7D3AAA0C7648C5EF53C95C.tpdila14v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006196408&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170919. Article R4127-15.

20. (OMS), Elaborées par le Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS) avec la collaboration de l'Organisation mondiale de la Santé. *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.* Genève : s.n., 2003.

21. *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.* CIOMS. Genève : s.n., 2003.

22. Chaumet-Riffaud, Phillipe D. La recherche biomédicale perspective historique. [En ligne] mai 2014. http://www.espace-ethique.org/ressources/article/éthique-et-recherche-biomédicale-perspective-historique.

23. OMS. Principes éthiques de l'OMS. [En ligne] http://www.who.int/about/ethics/fr/.

24. Bruno Halioua. Du procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale. [En ligne] 2014. http://www.espace-ethique.org/ressources/article/du-proc%C3%A8s-au-code-de-nuremberg-principes-de-l%E2%80%99%C3%A9thique-biom%C3%A9dicale.

25. caducée, Croix gammée contre. Extrait du jugement du TMA, Nuremberg,1947. *Les expériences humaines en Allemagne pendant la dexième guerre mondiale.* [En ligne] http://www.frqsc.gouv.qc.ca/documents/10191/186011/Code_Nuremberg_1947.pdf/d29861b8-30a7-456e-9a83-508f14f4e6d5.

26. CIOMS. *http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm.* [En ligne] 2003.

27. Éthique du partenariat dans la recherche en santé dans les pays du Sud : des doctorant-e-s en apprentissage. *http://www.jle.com/fr/revues/mst/e-*

docs/ethique_du_partenariat_dans_la_recherche_en_sante_dans_les_pays_du_sud_des_doctorant_e_s_en_apprentissage_309923/article.phtml?tab=texte. **[En ligne] Juin 2017.**

28. http://portal.unesco.org/. [En ligne]

29. Julien Bouissou (New Delhi) et Harold Thibaut (Shanghaï). En Inde et en Chine, des tests mal encadrés. *Le Monde Science et Techno.* [En ligne] Decembre 2013. http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/12/09/en-inde-et-en-chine-des-tests-mal-encadres_3527995_1650684.html.

30. d'éthique, Comité consultatif de déontologie et. *Guide des bonnes pratiques de la recherche pour le développement.* Marseille : IRD; 2005. 1 édition re Guide révisé en 2012.

31. *Ethique médicale et interculturelle.* KOPP (N.), RETHY (M.P.), CHAPUIS (F.). 2, Ethique et santé, Vol. 3, pp. 115-120. 340538.

32. *educ-revues.* [En ligne] http://www.educ-revues.fr/DVST/AffichageDocument.aspx?iddoc=38184 .

33. Déclarations de Mexico sur les pulitiques culturelles. 26 juillet 1982.

34. Convention sur la protection et la promotion de la diversité des expressions culturelles. Paris : s.n., Octobre 2005.

35. *Multiculturalism and the new understanding of diversity.* Horton, Arthur. Romeoville : Alcohol drug depend, 2015, Vol. 3.

36. Délocalisation des essais cliniques. *The new england journal of medecine.* [En ligne] Journal of Medecine. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsb0803929².

37. Mecky I Matee†Email author, Christine Manyando†, Peter M Ndumbe†, Tumani Corrah†, Walter G Jaoko†, Andrew Y Kitua†, Herman PA Ambene†, Mathieu Ndounga†, Lynn Zijenah†, David Ofori-Adjei†, Simon Agwale†, Steven Shongwe†,

Thomas Nyirenda† and Michael Makang. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP): the path towards a true partnership. *BMC Public Health.* [En ligne] July 2009. https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-249.

38. ICH. [En ligne] http://www.ich.org/home.html.

39. HELEN BIRTWISTLE & CRAIG FAIRNINGTON. CLINICAL TRIALS IN DEVELOPING COUNTRIES ARE EXPLOITATIVE. [En ligne] Janvier 2013. http://www.debatingmatters.com/documents/DM_TopicGuidesClinicalTrials.pdf.

40. Petryna, Chippaux. Les enfants cobayes de Kano. Courrier international. [En ligne] 2007. http://www.courrierinternational.com/article.asp?obj_id=80120.

41. *Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research* . Seth W. Glickman, M.D., M.B.A., John G. McHutchison, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., Charles B. Cairns, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and Kevin A. Schulman, M.D. 2009 , The new england journal of medicine . Downloaded from nejm.org on January 26, 2016 .

42. Open Phase 3 Clinical Trials Sponsored by the 20 Largest U.S.-Based Pharmaceutical Companies, as of November 2007. ICM AUTHOR: Schulman (Glickman) RETAKE 1st 9 .

43. [En ligne] http://news.telelangue.com/2011/09/geert-hofstede-theorie.

44. Les apports d'Hotstede. [En ligne] http://www.agefa.org/communautes-educatives/wp-content/uploads/sites/4/2014/11/FicheDefinitionsHofstedeHallTrompenaarsv2.pdf.

45. Agilité et culture française. [En ligne] http://thierryvallee.blogspot.fr/2012/10/agilite-et-culture-francaise-argh.html.

46. Bouron, Jean-Benoit. Le casse-tête géographique : cartographier la richesse des nations. *http://geotheque.org/le-casse-tete-geographique-cartographier-la-richesse-des-nations/.* [En ligne] octobre 2015.

47. II, CPP Sud-Méditerranée. L'accident de Londres 13/03/06. [En ligne] 2006. http://www.cpp-sudmed2.fr/L-accident-de-Londres-13-03-06 .

48. Langellier, Jean-Pierre. Le premier essai humain d'un futur médicament tourne mal à Londres. *Le monde.* [En ligne] 2006. http://www.lemonde.fr/planete/article/2006/03/17/le-premier-essai-humain-d-un-futur-medicament-tourne-mal-a-londres_751759_3244.html#X63A2Ah1jjIwJqjd.99 .

49. Quelle est la place de la France dans la recherche clinique. *Leem.* [En ligne] 2014. http://www.leem.org/article/quelle-est-place-de-france-dans-recherche-clinique .

50. L'AFCROs s'alarme de la perte de compétitivité de la France pour la Recherche clinique. *AFCROs.* [En ligne] mars 2015. http://www.afcros.com/fr/9-afcros/140-l-afcros-s-alarme-de-la-perte-de-competitivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique .

51. Delphine Dechaux. Les essais cliniques fuient la France. *Challenges.* [En ligne] Février 2017. : https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/les-essais-cliniques-fuient-la-france_456608.

52. McKee, Martin. Europe's framework for clinical trials is good news for UK scientists and patients . *THE GUARDIAN.* [En ligne] https://www.theguardian.com/science/political-science/2016/feb/19/europes-framework-for-clinical-trials-is-good-news-for-uk-scientists-and-patients.

53. J.T.George, Andrew. Research ethics. *Ethics and communication skills.* 2016, Vol. Volume 44, Issue 10,, http://www.sciencedirect.com.lama.univ-amu.fr/science/article/pii/S1357303916301396.

54. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency. *EMA.* [En ligne] Containing data from 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500016819.pdf.

55. Les impacts du Brexit sur l'industrie pharmaceutique. *PWC.* [En ligne] 2017. https://www.pwc.fr/fr/vos-enjeux/impacts-du-brexit/brexit-les-impacts-sur-l-industrie-pharmaceutique.html.

56. THE CDER Handbook. *FDA.GOUV.* [En ligne] 1998. https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/cder/ucm198415.pdf.

57. Japon, Ambassade de France au. Lignes de force et principaux acteurs académiques de la recherche biomédicale au Japon. *Service pour la France et la Technologie.* 2017.

58. Roy, Ambassade de France au Japon / Stephane. La nouvelle politique Japonaise pour favoriser la recherche clinique. *Service pour la science et la technologie.* 2003.

59. Virk, Karen Politis. Addressing isues affecting clinical trials in Brazil. *Clinical research and regulatory affairs.* [En ligne] April 2010. http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10601333.2010.480974.

60. Le systeme de santé au Bresil. *RITIMO.* [En ligne] https://www.ritimo.org/.

61. Laplante, Julie. Médicaments et médecines traditionnelles. Le cas d'interventions en santé internationale auprès des autochtones de l'Amazonie brésilienne. *Ethique Publique.* [En ligne] 2006. https://ethiquepublique.revues.org/1856. vol. 8, n° 2 | 2006 : Le complexe médico-pharmaceutique.

62. La déclaration de Berne. Russie : Le mirage des essais cliniques suisse. *Essai clinique en Russie.* [En ligne] 2013. https://www.publiceye.ch/fileadmin/files/documents/Klinische_Versuche/20130 9Rapport_Russie_-_copie.pdf.

63. ***Pour voir un tel sondage (en russe).*** **[En ligne] https://med-otzyv.ru/zarplata-vrachey.**

64. Clinical research regulation in India-history, development, initiatives, challenges and controversies/ Still long way to go. [En ligne] Clinical research regulation in India-history, development, initiatives, challenges and controversies/ Still long way to go.pdf.

65. Le dynamiques du marché pharmaceutique chinois. [En ligne] http://www.goinpharma.com/fr/le-dynamiques-du-marche-pharmaceutique-chinois/.

66. La Chine, grande consommatrice de médicaments. [En ligne] http://www.chine-magazine.com/chine-grande-consommatrice-de-medicaments/.

67. La CFDA. [En ligne] http://biotechine.blogspot.fr/2013/06/la-cfda-publie-recemment-un-plan-de.html : .

68. CLinical trials and regulator issue in south of Afirca. [En ligne] http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/02001/Clinical_Trials_and_Regulatory_Issues_in.97.aspx.

69. Map of the Least Developed Countries (LDCs) . ***United nations conference in trade and development.*** **[En ligne] http://unctad.org/en/Pages/ALDC/Least%20Developed%20Countries/LDC-Map.aspx.**

70. Clinical Trials and Regulatory Issues in Developing Countries. ***AIDS.*** **[En ligne] 2015. http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/02001/Clinical_Trials_and_Regulatory_Issues_in.97.aspx. February 2001 - Volume 15 - Issue - pp S66-S68.**

71. L'Occident change la carte du Moyen Orient pour Israël (Pr Chitour). ***over-blog.*** **[En ligne] 2017. http://no-war.over-blog.com/article-l-occident-change-la-carte-du-moyen-orient-pour-israel-pr-chitour-84636176.html.**

72. ***Review of national research ethics regulations and guidelines in Middle Eastern Arab countries.*** **Alahmad G1, Al-Jumah M, Dierickx K. 10.1186/1472-6939-13-34, s.l. : BMC Med Ethics, 2012 Dec 12;.**

73. IJsselmuiden CB1, Faden RR. Research and informed consent in Africa--another look. ***PubMed.*** **[En ligne] 1992.**

74. Q Abdool Karim, S S Abdool Karim, H M Coovadia, and M Susser. Informed consent for HIV testing in a South African hospital: is it truly informed and truly voluntary? ***PubMed.*** **[En ligne] April 1998. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1508450/.**

75. Merson, Michael H, Blacj, Robert E. et J.Mills, Anne. ***International public health.*** **s.l. : Jones and Bartlett publishers, 2006.**

76. Chippaux, Jean-Philippe. ***Pratique des essais cliniques en Afrique.*** **s.l. : IRD Editions, 2004. 9782709915496.**

77. Considérations éthiques liées à l'utilisation d'interventions non homologuées contre la maladie à virus Ebola . ***WHO.*** **[En ligne] 12 août 2014. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/fr/.**

78. Pays en développement : l'éthique de la recherche dans le domaine des soins de santé. ***NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS.*** **[En ligne] 2002. https://nuffieldbioethics.org/sites/default/files/Ethics%20of%20research%20related%20to%20healthcare%20in%20developing%20countries%20French.pdf.**

79. https://www.ladb.ch/fileadmin/files/documents/Klinische_Versuche/201309Rapport_Argentine.pdf. ***Argentine.*** **[En ligne]**

80. Berne, Déclaration de. Essais cliniques en Argentine : les pharmas exploitent les failles du système de régulation. 2013.

81. mondiale, Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. ***http://www.wma.net/f/policy/b3.htm.*** **[En ligne] 2008.**

82. Montalban, Matthieu. Cycle : Ces industries qui gouvernent le monde. ***http://www.grep-mp.com/wp-content/uploads/2016/10/Montalban2011Final.pdf.*** **[En ligne] novembre 2010.**

83. ***Lignes_directrices_CIOMS_OMS_2002.***

84. ***http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2016/01/20/essais-cliniques-la-loi-francaise-est-lune-des-plus-avancees-selon-le-pr-jarde_790821.*** **[En ligne]**

85. FDA Organization. ***FDA.*** **[En ligne] 2017. https://www.fda.gov/aboutFDA/Centersoffices/default.htm.**

86. About the Center for Drug Evaluation and Research. ***FDA.*** **[En ligne] https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/.**

87. https://www.emergogroup.com/fr/blog/2017/06/etats-unis-les-autorites-modifient-les-exigences-irb-pour-les-essais-cliniques-de. [En ligne] Juin 2017.

88. humain/CIH), Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage. ***nternational Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.*** **s.l. : Guideline For Good Clinical Practice E6(R1) , 1996.**

89. ENSAIOS CLINICOS. [En ligne] http://www.ensaiosclinicos.gov.br/.

90. [En ligne] http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html .

91. http://pharmareg.ru/images/registerlek/gossruktfr.jpg. ***Instances de la recherche clinique en Russie.*** **[En ligne]**

92. Saxena, Pikee Saxena and Rohit. Clinical Trials : Changing Regulations in India. ***Clinical Trials.*** **[En ligne] www.cbi.nlm.nih.gov/pmc/articlesPMC4215498/?rep.**

93. Subramani Poongothai, Ranjit Unnikrishnan and Viswanathan Mohan. Why are clinical trials necessary in India? [En ligne] www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3980544/.

94. La Chine et l'Inde intègrent le Système OMS d'enregistrement international des essais cliniques. [En ligne] http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr41/fr/.

95. Approval system reform for drugs, medical instruments. ***CFDA.*** **[En ligne] 20 08 2015. http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0757/127120.html.**

96. https://www.emergogroup.com/fr/blog/2016/10/cfda-nouvelle-liste-chinoise-dexemption-dessais-cliniques. ***CFDA : nouvelle liste chinoise d'exemption d'essais cliniques.*** **[En ligne] octobre 2016.**

97. http://chinepi.com/brevets-et-innovation-pharmaceutique-en-chine/. ***Brevets et innovation pharmaceutique en Chine.*** **[En ligne] 2016.**

98. China FDA Announces Implementation Scheme to Improve the Drug Approval System . ***Ropesgray.*** **[En ligne] November 2015. https://www.ropesgray.com/newsroom/alerts/2015/November/China-FDA-Announces-Implementation-Scheme-to-Improve-the-Drug-Approval-System.aspx.**

99. La Chine durct sa réglemention. [En ligne] https://www.letemps.ch/economie/2016/04/21/chine-durcit-reglementation.

100. ***Premiere conférence Scientifique sur la réglementation pharmaceutique en Afrique.*** **HHMA. Johannesburg : s.n., 2013.**

101. https://www.rarecommons.org/fr/actualidad/nouvelle-reglementation-des-essais-cliniques-comprend-pour-premiere-fois-participation. ***La nouvelle***

réglementation des essais cliniques comprend, pour la première fois, la participation de patients dans les comités d'éthique. **[En ligne] 2016.**

102. http://www.afcros.com/fr/presse/revue-de-presse/132-recherche-clinique-des-delais-raccourcis-de-transparence-de-partage-d-information. *Recherche clinique : des délais raccourcis, + de transparence, + de partage d'information .* [En ligne] Février 2015.

103. http://www.leem.org/7e-enquete-attractivite-de-france-pour-recherche-clinique-internationale-leem-appelle-tous-les-acteu. *7e enquête "Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale" - Le Leem appelle tous les acteurs de la recherche à consolider la position française pour assurer l'innovation de demain.* [En ligne] 2016.

104. Sunshine Act II : entrée en vigueur du décret "transparence". *Droit Médical.* [En ligne] 10 Juin 2013. http://droit-medical.com/perspectives/la-forme/23267-sunshine-act-decret-transparence.

105. Covance Central Laboratory Services in Shanghai Helps Clients Navigate Chinese Regulatory Reform. [En ligne] http://blog.covance.com/2017/07/covance-central-laboratory-services-shanghai/#more-3262.

106. http://lacoupedhygie.fr/index.php/2017/05/08/transparence-essais-cliniques/. *Petite histoire de la Transparence des Essais Cliniques.* [En ligne] Mai 2017.

107. Joint position on the disclosure of clinical trial informatoin via clinical trial registries and databases. [En ligne] 6 January 2005 . http://www.tpi.takeda.com/~/media/Countries/www_nycomed_com/Files/Downloads/ifpma_joint_position__paper_jan_2005.ashx.

108. European Medicines Agency Policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. *EMA.* [En ligne] ocotber 2014.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf.

109. Bioethics international. [En ligne] http://bioethicsinternational.org/good-pharma-scorecard-overview/.

110. Who's not sharing their trial results? [En ligne] https://trialstracker.ebmdatalab.net/.

111. EU "transparency Register" EFPIA Guidance. *EFPIA.* [En ligne] 03 April 2015. https://www.efpia.eu/media/24297/eu-transparency-register-efpia-guidance.pdf.

112. Reccommendations to advance the development of safe and effective medical product. *FDA Transparency.* [En ligne] 13 March 2017. https://www.jhsph.edu/departments/health-policy-and-management/_pdf/FDA_Transparency.pdf.

113. AFCROs. *Publication du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.*

114. OMS. http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2015/medical-research-transparency/fr/#. *L'OMS demande plus de transparence en matière de recherche médicale.* [En ligne] Avril 2015.

115. —. http://www.who.int/ictrp/trial_reg/fr/index1.html. *L'enregistrement des essais.* [En ligne]

116. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E(R1). *International conference on harmonisatoin of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.* [En ligne] 10 June 1996. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

117. ANSM. CTFG et Evaluation coordonnée des essais cliniques multinationaux de médicaments au niveau européen . [En ligne] http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/CTFG-et-Evaluation-coordonnee-des-essais-cliniques-multinationaux-de-medicaments-au-niveau-europeen-VHP/(offset)/5.

118. Heads of Medicines Agencies. Clinical trials Facilitation Groups. *Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedures (VHP) for the assessment of multinational Clinical trial applications.* [En ligne] http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf. CTFG//VHP.2016/Rev6.

119. L'EDCTP: Un partenariat Europe-Afrique contre le sida, le paludisme et la tuberculose. *Le partenariat Afrique-EU.* [En ligne] 2010. http://www.africa-eu-partnership.org/fr/newsroom/all-news/ledctp-un-partenariat-europe-afrique-contre-le-sida-le-paludisme-et-la-tuberculose.

120. À propos de l'EDCTP. [En ligne] http://www.edctp.org/fr/.

121. *http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Industrie/Pharmacien-attache-de-recherche-clinique-ou-charge-de-recherche-clinique* . [En ligne]

122. Approbation CFDA. [En ligne] http://www.cisema.fr/nos-services/certification/approbation-cfda/.

123. Victoria Forster. Why Brexit is bad news for cancer research. *THE GUARDIAN.* [En ligne] october 2016. https://www.theguardian.com/science/occams-corner/2016/jul/04/why-brexit-is-bad-news-for-cancer-research.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*

- *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.