HAL open science

Politiques institutionnelles des responsables légaux impliqués lors des recherches biomédicales se déroulant dans des pays à faibles ressources : quelle place pour les soins auxiliaires ?

Fanny Momboisse

To cite this version:

Fanny Momboisse. Politiques institutionnelles des responsables légaux impliqués lors des recherches biomédicales se déroulant dans des pays à faibles ressources : quelle place pour les soins auxiliaires ?. Ethique. 2019. dumas-02512374

HAL Id: dumas-02512374

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02512374v1

Submitted on 18 Jun 2020

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de master. Il est gratuitement et librement mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie à des fins pédagogiques et de recherche en vue d'améliorer le partage et la diffusion des savoirs.

Ce document est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur conformément aux conditions imposées par la licence et dans le respect des dispositions prévues par le Code de la propriété intellectuelle (CPI, L122-4).

Il est prévu notamment une obligation de référencement et de citation précise du document lorsqu'il est utilisé ou employé comme source. Toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite ou autre contravention au respect du droit d'auteur est susceptible d'entraîner des poursuites (CPI, L 335-2-L 335-10).

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE MEDECINE

Année [2018-2019] **N° [2019M2REM14]**

MEMOIRE DE MASTER 2 DE RECHERCHE EN ETHIQUE

Présenté et soutenu publiquement le 18 juin 2019

Par

Fanny MOMBOISSE

Politiques institutionnelles des responsables légaux impliqués lors des recherches biomédicales se déroulant dans des pays à faibles ressources: quelle place pour les soins auxiliaires ?

Co-dirigé par le Pr. Marie-France Mamzer et le Dr. Marie Caroline Laï

CC BY NC ND

Politiques institutionnelles des responsables légaux impliqués lors des recherches biomédicales se déroulant dans des pays à faibles ressources: quelle place pour les soins auxiliaires ?

Résumé :

Les recherches biomédicales possèdent un champ d'action international rendant l'application des standards éthiques internationaux complexe du fait de contextes culturels et économiques variés. Lorsque ces recherches se déroulent dans des pays à très faibles ressources, la « protection de la santé et du bien-être » des participants aux recherches, notion fondamentale en éthique de la recherche, soulève plusieurs enjeux. Dans ce cadre, les soins auxiliaires sont définis par des soins apportés aux participants n'étant pas nécessaires afin d'assurer la validité scientifique de la recherche, la sécurité des participants ou de compenser les dommages causés par celle-ci. Cette problématique, bien que confidentielle en éthique de la recherche, soulève de nombreux enjeux.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail au positionnement institutionnel en termes d'éthique de la recherche et de soins auxiliaires d'acteurs primordiaux de la recherche : leurs responsables légaux. Ce travail a permis d'élaborer une cartographie des essais cliniques se déroulant dans les pays où l'accès aux soins essentiels est le plus faible. Les responsables légaux ont été identifiés et leurs politiques institutionnelles en termes d'éthique de la recherche et de soins auxiliaires ont été analysées. Le nombre d'essais cliniques répertoriés dans ces territoires est faible, inférieur à 1 % des essais cliniques mondiaux. Les responsables légaux sont majoritairement des institutions publiques externes aux pays hôtes. L'analyse des politiques institutionnelles a montré que seulement 36 % font référence à l'éthique de la recherche et seulement 6 % abordent la problématique des soins auxiliaires et de façon indirecte. L'analyse de 3 protocoles de recherche a cependant permis de mettre en évidence que la mise en place de soins auxiliaires se faisait concrètement.

La problématique des soins auxiliaires, bien que confidentiels, est un enjeu important qui mériterait d'être plus étudié dans un contexte de recherche en santé mondialisé.

Discipline :

[Sciences du Vivant [q-bio]/Éthique**]**

Mots clés :

[Recherche en santé/ Pays à faibles ressources/ Soins auxiliaires/ Responsables légaux/ Politiques institutionnelles]

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier madame le Professeur Marie-France Mamzer qui m'a guidé et accompagné dans l'élaboration de cette problématique de recherche. Je remercie également Dr. Marie-Caroline Laï pour son éclairage et son aide précieuse.

Je souhaite remercier tous les intervenants du Master 2 recherche « éthique Médicale et bioéthique » pour la qualité de leurs interventions.

Je remercie également mes collègues pour le temps consacré à répondre à mes questions, m'aiguiller dans mon raisonnement ou me fournir de précieuses ressources qui ont permis d'avancer dans ce travail : Virginie Pirard, Samira Ouchhi, Vania Rosas Magallanes, Annick Opinel, Tamara Giles-Vernick, Jean-Philippe Chippaux, Fabien Taieb.

Je remercie également mes amis et ma famille pour leurs soutiens et leurs encouragements tout au long de ce Master.

Table des matières

INTRODUCTION **7**

A. CONTEXTUALISATION 7

1. Principes généraux des recherches en santé et spécificités des pays à faibles ressources 7

B. LES SOINS AUXILIAIRES ET LEUR MISE EN PRATIQUE 13

1. Définition des soins auxiliaires 13

2. Les modèles théoriques des soins auxiliaires 15

3. Les soins auxiliaires dans les textes de références en éthique de la recherche 17

4. Les enjeux éthiques des soins auxiliaires 18

5. Les responsables légaux face à la problématique des soins auxiliaires 20

METHODOLOGIE ET RESULTATS **22**

A. METHODE 22

1. Identification des pays 22

2. Cartographie des recherches et des responsables légaux 23

3. Analyse des politiques institutionnelles 23

4. Analyse de protocoles de recherche 24

B. RESULTATS 25

1. Les pays identifiés 25

2. Les recherches en cours se déroulant dans ces pays et leurs responsables légaux 26

3. Les Politiques institutionnelles 29

4. Analyse des protocoles de recherche 35

DISCUSSION **38**

A. LES RECHERCHES BIOMEDICALES ET LEURS RESPONSABLES LEGAUX DANS LES PAYS A FAIBLES RESSOURCES 38

1. Une vision partielle des études en cours 38

2. Une première cartographie des recherches 39

3. La nature et l'origine des responsables légaux 40

B. LES POSITIONNEMENTS INSTITUTIONNELLES DES RESPONSABLES LEGAUX 41

1. Les références à l'éthique de la recherche 41

2. Les références aux bénéfices individuels 42

3. L'engagement sur les soins auxiliaires 43

C. LA MISE EN ŒUVRE DES SOINS AUXILIAIRES DANS LES PROTOCOLES DE RECHERCHE ET SES ENJEUX ETHIQUES 44

D. LES EVOLUTIONS DES POLITIQUES INSTITUTIONNELLES ACCESSIBLES PUBLIQUEMENT JAUGEES A L'AUNE D'UNE ETUDE PARUE EN 2015 45

E. LA VALEUR D'UNE POLITIQUE INSTITUTIONNELLE 46
F. LES OBLIGATIONS DE SOINS DOIVENT-ELLES VARIER EN FONCTION DE LA NATURE DU RESPONSABLE LEGAL ? 47

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 50

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS 51

BIBLIOGRAPHIE 52

TABLE DES FIGURES 57

TABLE DES TABLEAUX 58

ANNEXES I

Introduction

A. Contextualisation

1. Principes généraux des recherches en santé et spécificités des pays à faibles ressources

a) La recherche dans le domaine de la santé et ses grands principes éthiques

(1) Les recherches biomédicales à travers le temps

Les recherches biomédicales impliquant la personne humaine sont définies en France à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique comme étant « (…) *les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales* (…) »(1) (cf. Annexe 1). Cette pratique n'est pas nouvelle, des expérimentations sur l'homme ont déjà été réalisées au 18e siècle avec, par exemple, des tests d'inoculation de la variole en Angleterre. À cette époque, les essais étaient essentiellement effectués sur les catégories de personnes les plus vulnérables de la société (ex : condamnés à mort, esclaves, orphelins…) (2). Le 19e siècle voit apparaître l'avènement de la médecine expérimentale et son précurseur Claude Bernard. Dans ce contexte, les chercheurs expérimentent sur des patients qui changent alors de statut et deviennent de véritables objets de recherche. Au fur et à mesure, de nouvelles techniques et de nouvelles approches se développent améliorant largement les pratiques. L'expérimentation biomédicale sur l'être humain et plus largement dans le domaine de la santé représente désormais un champ d'activité vaste faisant intervenir plusieurs disciplines dont l'anthropologie médicale, l'économie de la santé, les sciences biologiques (virologie, la génétique, les neurosciences, l'épidémiologie…), la recherche clinique. Selon les spécialités et les objectifs de la recherche, le degré d'intervention sur l'être humain est large : observations, entretiens personnels ou collectifs, collectes de données personnelles, prélèvements d'échantillons. Les essais cliniques ont un niveau d'intervention plus important, car leur objectif est de tester l'efficacité sur les participants d'une substance, d'un médicament ou d'un produit de santé générant potentiellement des risques plus élevés. Les catégories de personnes participant aux études peuvent également varier : enfants, adultes, individus sains ou malades. Contrairement aux siècles précédents, la recherche dans le domaine de la santé est désormais soumise à des principes éthiques qui doivent, dans leur application, prendre en compte plusieurs paramètres tels que le degré

d'intervention, les possibles risques qu'elle fait encourir aux participants où encore leur degré de vulnérabilité.

(2) Bref historique de l'éthique de la recherche et de ses textes fondateurs

L'éthique de la recherche se concentre essentiellement autour de quatre grands principes : le respect de la personne (autonomie et autodétermination), la bienveillance, la non-malfaisance et la justice. Cette approche « principiste » s'est construite à partir du début 20e siècle. Pierre-Charles Bongrand, médecin français, pose déjà les bases de la discipline en s'interrogeant sur les pratiques de ses collègues de l'époque et aborde la nécessité de la mise en place de régulations afin de limiter les abus. En 1930, une directive ministérielle allemande stipule l'interdiction de pratiquer toute expérimentation sans le consentement éclairé du patient. Cependant, quelques décennies plus tard, les médecins nazis s'adonnaient à des expérimentations sur les prisonniers de camps de concentration sans tenir compte de ce principe fondamental. Le Code de Nuremberg, texte fondateur en éthique de la recherche, est publié suite au procès de ces médecins nazis en 1947. Il énonce dix positions à respecter lors d'une recherche impliquant les êtres humains. De nouveau, le consentement est posé comme préalable absolu avant toute recherche (3). En 1964, l'Association Mondiale Médicale élabore la déclaration d'Helsinki dans laquelle apparaît pour la première fois la possibilité d'une délégation du consentement dans le cadre de recherche impliquant des personnes incapables de le donner. L'accent est également mis sur l'importance de la sécurité des participants qui passe avant l'intérêt général (4). Cependant, l'existence de ces textes n'a pas empêché la tenue d'expérimentations sur l'homme éthiquement non acceptables. L'article de Henry Beecher, anesthésiste à la Harvard Medical School de Boston, publié en 1966 eut un grand impact sur la discipline et dans la société. Cet article décrit une vingtaine d'expériences réalisées aux États-Unis dans des conditions également très discutables par exemple l'injection de cellules cancéreuses à des patients sans les en informer. Certains de ces essais étaient réalisés sur des enfants avec des troubles mentaux placés dans des institutions ou encore sur des militaires (5). Dans les années 1970, l'expérience de Tuskegee fut révélée au grand public. Cette dernière consistait à suivre sur plusieurs décennies une population noire et pauvre en Alabama infectée par la Syphilis. Malgré l'existence d'un traitement, ce dernier leur était délibérément interdit permettant ainsi d'étudier le développement naturel de la maladie. Comme lors des siècles précédents, ce type d'expérience était réalisé sur les catégories de personnes les plus vulnérables de la société. Suite ces révélations, les États-Unis créèrent la commission nationale de la protection des participants aux recherches la « *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* » aboutissant notamment à la publication du rapport Belmont. Ce

texte insiste sur la différence entre le soin et la recherche ainsi que sur le principe de justice. Enfin, les « Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche en matière de santé impliquant des participants humains » rédigées suite à la conférence de Manille en septembre 1981 eurent également un impact important. Elles sont issues du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), fruit de la collaboration entre l'OMS et l'UNESCO (6). Ce document insiste entre autres sur les mécanismes à mettre en place afin de protéger les participants aux recherches les plus vulnérables (ex. : prisonniers, enfants, femmes enceintes). Ses recommandations ont évolué et subi une mise à jour régulière avec une première parution en 1992, puis 2002 et 2016. Ce document sera mentionné comme « Lignes directrices CIOMS » dans la suite du document.

(3) La valeur de ces textes

Au niveau international, seule la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine, ouverte à la signature en 1997 à Oviedo possède une valeur juridique. Les « code », « déclaration », ou « lignes directrices » cités précédemment ont une visée universelle, mais n'ont pas de valeur contraignante juridiquement parlant et s'intègrent dans ce que l'on appelle des textes de « droit souple » (ou « *soft law* » en anglais) (7). Malgré cette absence de valeur juridique, ces textes influencent considérablement le champ de l'éthique de la recherche par plusieurs mécanismes : ils inspirent et orientent les débats parlementaires ou les avis des comités consultatifs d'éthiques, mais possèdent également un pouvoir contraignant indirect (8). Ce dernier se traduit par leur influence au sein des comités d'éthique de la recherche qui s'en inspirent dans leur évaluation des protocoles de recherche. Nous pouvons mentionner ici le cas des comités d'éthiques de la recherche impliquant la personne humaine aux États-Unis, les Institutional Review Board (IRB). Ces comités, dit « opérationnels » évaluent des protocoles de recherche impliquant la personne humaine et rendent une évaluation éthique possédant une valeur juridique contraignante. Ces évaluations aboutissent à l'autorisation ou non du démarrage de la recherche. Le rapport Belmont est notamment un texte référence dans l'évaluation éthiques des IRB, en influençant ces comités, il possède de ce fait indirectement un rôle de contrainte.

b) La recherche dans le domaine de la santé : un terrain de jeu international

La recherche dans le domaine de la santé ne se limite pas aux frontières de pays dits « développés ». Des expériences de recherche ont été réalisées dans le contexte colonial avec des

expérimentations à grande échelle par exemple au Cameron sur le plateau du Haut Nyong dans les années 1940. L'objectif affiché de cette mission était de « produire » une main-d'œuvre en bonne santé, tâche confiée à des médecins-administrateurs qui avaient le pouvoir de restructurer la société locale dans ce but d'une amélioration de la santé (9).

Le concept de médecine tropicale est ensuite apparu au 19e siècle en Europe avec la création en 1898 de « *Liverpool School of Tropical Medecine* ». L'objectif était d'identifier, de diagnostiquer et de traiter les pathologies découvertes dans les colonies (10). Cette discipline s'est développée et a permis à des médecins et des scientifiques venus de tout continent de se former à la recherche puis de retourner dans leurs pays d'origine afin d'appliquer ces connaissances. Toujours en Europe, le terme « *International Research* » est apparu en dans les années 1990 avec l'émergence de pathologies comme le SIDA ou la Tuberculose. Plus que traiter des pathologies infectieuses issues de pays « tropicaux », certains auteurs insistaient sur l'importance de traiter toutes les pathologies, infectieuses ou non, issues de l'ensemble des pays dits en « développement » (11). Des programmes internationaux se sont développés avec l'essor de la santé publique (développement de l'épidémiologie ou encore partenariats avec des structures autres que scientifiques ou médicales telles que des ministères ou des Organisations Non Gouvernementales (ONG) (10). La notion de « Santé globale » (« *global health* ») est ensuite apparue. Elle se définit comme un « (…) *domaine d'étude, de recherche et de pratique qui donne la priorité à l'amélioration de la santé et à la réalisation de l'équité en matière de santé pour tous dans le monde* (…) » (12). Dans ce cadre, la recherche dans le domaine de la santé réalisée dans des pays à faibles ressources n'est plus un moyen unilatéral de « production » de main-d'œuvre en bonne santé, mais un outil d'amélioration de la santé au niveau mondial mettant l'accent sur la notion d'équité entre les partenaires (13) (13). Cette fois, les États-Unis sont les pionniers dans le domaine avec 87 % des institutions de « *Global Health* » situées sur leur territoire même si cette appellation tend à s'exporter dans des institutions de pays à plus faibles ressources (10) (14).

c) Les principes de l'éthique de la recherche et ses spécificités dans des territoires à faibles ressources

La mise en place de recherche dans des pays à faibles ressources est complexe et présente de nombreuses difficultés en termes de logistique (16) (17). L'application des grands principes en éthique de la recherche l'est également du fait notamment de différences de contextes culturels et économiques. Cette problématique pose la question de l'universalisme des principes éthiques avec d'un côté les défenseurs d'une éthique universelle et transposable et de l'autre des relativistes adoptant une position plus pragmatique (18).

(1) La notion du consentement « libre et éclairé »

Les principes d'autonomie et du respect de la personne se focalisent sur l'individu et son consentement à participer à une recherche. Afin de répondre à cette exigence, la notion de consentement « libre et éclairé » est apparue supposant une information transparente, sincère, objective et compréhensible pour le potentiel participant (6). Les personnes susceptibles de participer aux recherches reçoivent des informations écrites et orales de la part des investigateurs qui sont sensés leur expliquer les objectifs de la recherche, son déroulement et ses potentiels risques et bénéfices. Dans une exigence qui relève plus de la traçabilité et de la réglementation que de l'éthique, les participants signent ensuite un document de consentement attestant qu'ils ont reçu cette information et qu'ils acceptent de participer à l'étude de façon « libre et éclairée ». Dans un contexte culturel différent, on imagine aisément que ce processus soulève plusieurs problématiques éthiques (19).

Une première problématique est celle de la compréhension de l'information. Du fait notamment de la complexité de la recherche dans le domaine de la santé, de la porosité de ce qui relève du soin et/ou de la recherche, cet exercice est déjà complexe dans un contexte occidental où les populations ont un niveau d'éducation élevé (20). Comment rendre alors compréhensible une telle information à des personnes dont certains concepts appartenant aux champs de la recherche et de la santé sont ignorés. S'ajoute également le problème de la traduction, comment rester fidèles en utilisant des mots ou des concepts étrangers n'existant pas dans la langue locale ? En cas de participation de personne illettrée, un témoin relayant l'information intervient devenant un acteur supplémentaire pouvant fragiliser la qualité de l'information, l'autonomie de la décision et posant potentiellement des problèmes de confidentialité.

Dans des sociétés très hiérarchisées, les notions d'individus et de collectivité n'ont également pas toujours le même impact. De façon générale, les sociétés occidentales sont plus centrées sur l'individu alors que la collectivité possède une place plus importante dans d'autres sociétés. Comment alors obtenir les conditions d'un consentement libre et éclairé en pleine autonomie tel que prôné par les grands principes de l'éthique de la recherche ? Des stratégies alternatives de demandes de consentement sont quelquefois mises en place avec d'abord la recherche d'un consentement collectif, passant par exemple par des chefs de villages, puis individuel (16). Ces pratiques peuvent toutefois poser des problèmes en termes de confidentialité ou générer des discriminations dans le cas où la participation à la recherche révèlerait des informations sur la santé de la personne (21).

(2) La problématique du « bras contrôle »

Dans un souci de rigueur scientifique, les essais cliniques font régulièrement appel à un « bras contrôle ». Il s'agit d'une approche méthodologique qui sépare les participants en deux groupes : l'un recevant une intervention dite « standard », l'autre une intervention « expérimentale ». L'observation des deux populations de participants permet de conclure à une supériorité ou non de l'intervention expérimentale. Lorsque le traitement d'une pathologie n'existe pas, l'intervention dite « standard » peut consister à l'utilisation d'un placebo. Cependant si cette intervention standard existe notamment dans le pays d'origine des investigateurs, mais est inexistante dans le pays où se déroule l'essai clinique, l'utilisation d'un placebo est-elle éthiquement envisageable ? Cette problématique a soulevé de nombreux débats notamment sur la définition du standard de soin à appliquer lors des recherches dans des pays à faibles ressources. C'est le cas notamment avec un essai clinique effectué en Uganda sur des femmes atteintes de VIH qui avait pour objectif de démontrer l'effet de l'AZT sur la diminution de la transmission verticale du virus de la femme à l'enfant (22). En l'absence de traitement au niveau local, un placebo était alors utilisé dans le bras contrôle. Or, la zidovudine existait déjà dans les pays industrialisés permettant de diminuer drastiquement la transmission verticale. L'argument justifiant l'utilisation du placebo reposait sur le fait que ce traitement était couteux, lourd à mettre en place et éventuellement néfaste pour la santé des patients en absence d'un suivi à long terme (23).

(3) La protection de la santé des participants aux recherches

La santé des participants aux recherches biomédicales est une problématique centrale en éthique de la recherche. Les lignes directrices CIOMS indiquent que « (…) *Les chercheurs et les promoteurs se doivent de prendre des dispositions adéquates afin de prendre en charge les besoins de santé des participants au cours de la recherche* (…) » (6). La déclaration d'Helsinki quant à elle stipule que « *le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale* » (24). Comment protéger la santé et le bien être des participants dans un contexte où ces derniers n'ont pas un accès optimal aux soins ? Dans le cas où la recherche soit responsable d'un préjudice fait au participant, elle a le devoir de compenser : « (…) *Les promoteurs et chercheurs doivent s'assurer que les participants de recherche qui subissent un préjudice physique, psychologique ou social du fait de leur participation à une étude médicale reçoivent un traitement gratuit pour traiter ou réparer ces préjudices* (…) » (6).

Une question essentielle émerge de ce principe de protection des participants aux recherches, existe-t-il une obligation morale de la part des chercheurs et des équipes de recherche de venir en aide

aux participants à la recherche si celle-ci met en évidence des problématiques de santé sans qu'elle en soit responsable ? Cette problématique est celle des soins auxiliaires, elle apparaît comme un challenge dans un contexte de recherche globalisée.

B. Les soins auxiliaires et leur mise en pratique

1. Définition des soins auxiliaires

Une première définition est apparue en 2004 comme « (…) *that which is not required to make a study scientifically valid, to ensure a trial safety or to adress research injury* (…) » (25) ce qui pourrait se traduire par un soin qui n'est pas nécessaire pour assurer la validité scientifique de la recherche, la sécurité des participants ou compenser les dommages causés par celle-ci.

Il est à noter ici que la traduction des termes « *ancillary care* » en langue française n'est pas aisée et peut être sujette à débat. Premièrement la traduction du terme « *care* » fait débat car elle ne peut seulement se traduire « soins », mais englobe quelque chose de plus large avec une notion de soin mutuel (26). Le terme « ancillary » pourrait être également traduit par « ancillaires ». La définition de ce mot selon le dictionnaire Larousse est la suivante « relatif aux servantes » ce qui suggère une forte notion de servitude dans les soins apportés. Cette notion n'apparait pas spécifiquement dans la langue anglaise, le dictionnaire d'Oxford définisaant ce mot comme « (…) *providing necessary support to the primary activities or operation of an organization, system* (…) » *ce qui pourrait se traduire par « fournir le soutien nécessaire aux activités principales ou au fonctionnement d'une organisation, d'un système* (…) ». Pour ce travail, nous avons opté pour une traduction plus simple et moins connotée à savoir celle utilisée dans les lignes directrices CIOMS (6), les soins auxiliaires.

Un seul livre à l'heure actuelle a été dédié à cette problématique, il s'agit du livre de Henry Richardson où il expose sa théorie du « *partial-entrustment model* » (27). Dans ce livre, Richardson déplore que la relation entre le chercheur et le participant ne s'appréhende qu'à travers le prisme du consentement. Avec cette vision, l'éthique de la recherche s'est focalisée sur deux aspects : 1) la non-exploitation des personnes en les informant notamment des risques encourus en participant à une recherche et 2) l'autonomie en s'assurant que le consentement soit libre. Un aspect moins étudié et selon lui primordial est celui des conséquences de la permission d'obtenir quelque chose du participant : examiner leur corps, obtenir des informations personnelles. Cette permission obtenue engendre une relation investigateur/participants particulière qui confère une certaine responsabilité à l'investigateur.

Les soins auxiliaires apportés aux participants à la recherche peuvent être de différentes natures (25) (27):

- financière : fournir ou financer un traitement, financer l'accès à une assurance ou une mutuelle permettant la couverture des soins,
- logistique : s'assurer que la personne a concrètement accès aux soins et aux ressources au niveau local (et non national), se mettre en relation avec les services sanitaires
- expertise : conseils en termes de prévention et d'éducation sanitaire (ex. : conseils pour éviter toute transmission verticale d'une pathologie)

Les soins auxiliaires ne nécessitent donc pas nécessairement un budget, mais une implication de l'équipe de recherche comme par exemple lorsque celle-ci s'assure de reconduire les participants vers un système de soin en place et opérationnel.

Selon les auteurs, la question de l'accès au traitement post-étude entre ou non dans la problématique des soins auxiliaires. Étant donné que ces soins ne sont pas nécessaires à assurer la validité scientifique de la recherche et la sécurité des participants ou à compenser les dommages causés par celle-ci, nous les avons inclus dans notre analyse comme faisant partie de la catégorie des soins auxiliaires.

Enfin qui cela concerne-t-il ? S'agit-il des participants à l'étude ou également des personnes ne rentrant pas dans les critères d'inclusion déterminés par la recherche ? En effet, les visites d'inclusion comprennent souvent la détermination de diagnostics afin de vérifier si les participants peuvent être inclus dans l'étude. Cette étape de pré-inclusion est donc très délicate, car elle peut mettre en évidence des pathologies jusque-là non identifiées. Ceci est d'autant plus complexe lorsque les études se déroulent dans des pays où les personnes ont un accès aux soins très limité. Dans ce cadre également le périmètre des soins auxiliaires est variable selon les auteurs. Néanmoins, nous avons pris le parti de considérer les personnes ayant accepté de participer à l'étude, mais ne répondant pas aux critères d'inclusion des études et nécessitant par ailleurs une prise en charge médicale comme relevant des soins auxiliaires.

La problématique des soins auxiliaires ne s'applique pas seulement aux pays à faibles ressources. La question centrale ici est la possibilité et la facilité qu'on les participants aux études à avoir accès à un soin que la recherche aurait mis en évidence. Cette problématique peut alors s'appliquer à toute population vivant dans un pays où l'accès au soin n'est pas basé sur un système de solidarité, comme par exemple les Etats Unis. Cependant, nous avons opté pour centrer nos recherche sur les pays à plus faibles ressources car l'accès aux soins dans des pays comme les Etats Unis est difficile à appréhender car largement dépendant des individus, et, travailler dans un contexte occidental retire l'enjeu de la différence culturelle pourtant intéressante en éthique de la recherche.

2. Les modèles théoriques des soins auxiliaires

Des éthiciens et spécialistes en philosophie morale se sont penchés sur cette question et plusieurs modèles théoriques co-existent. Ces modèles ont pour ambition de déterminer le niveau de responsabilité des différents acteurs impliqués dans la recherche biomédicale et dans quelles conditions ils doivent intervenir pour apporter ces soins supplémentaires. Deux grandes catégories de modèles ont étés proposés en fonction de la nature de l'obligation : « *General duties* » et « *Special duties* » que l'on pourrait traduire respectivement par « devoirs généraux » et « devoirs spécifiques ».

a) Les devoirs généraux

Ces modèles se focalisent sur le processus de recherche au niveau global et son rôle en tant qu'activité humaine.

1. La recherche comme outil de la justice en santé (« *Research for health justice* » en anglais)

Ce premier modèle est dérivé du concept de philosophie morale « *health capability paradigm* ». Il existe un devoir de justice globale où la recherche serait un outil parmi d'autres permettant de relever le niveau d'accès aux soins jusqu'à un optimum (13). Cette obligation s'appliquerait à tous les acteurs de la recherche dans le domaine de la santé internationale à partir du moment elle permettrait de réduire l'écart existant entre l'accès à la santé de communautés locales et un accès optimum au niveau mondial. Les soins prodigués devraient être en relation avec des pathologies non traitées par le système de santé local à condition que l'équipe de recherche possède les connaissances médicales adéquates.

2. L'obligation de porter secours (« *Rescue-based obligation* » en anglais)

Dans ce cas, les soins auxiliaires sont apportés au nom de l'obligation à porter secours à condition d'en être en capacité et au moyen d'un effort raisonnable. Afin de déterminer dans quels cas les investigateurs doivent intervenir, le besoin de la personne doit être clairement défini et le soin doit être approprié (28).

b) Devoirs spécifiques

Contrairement aux modèles précédents, ces modèles basent essentiellement les obligations morales des investigateurs sur la relation entre le participant et l'investigateur (25) (29).

1. Les obligations basées sur le mandat (« entrustment based obligation » en anglais)

Le modèle développé par Richardson et Belsky part du principe qu'à partir du moment où le participant a consenti à ce que l'investigateur entre dans son intimité, cette autorisation spéciale lui confère des obligations morales particulières (29) (25). En ayant accès à des informations privées, intimes, l'investigateur place le participant dans une condition de vulnérabilité, il n'a donc d'autres alternatives que de lui porter secours même s'il n'est pas à l'origine de son mal. Selon ces auteurs, plusieurs critères doivent être pris en compte afin de déterminer le degré d'obligation qui incombe à l'investigateur :

– le degré de vulnérabilité du participant,

– le type de relation et d'engagement entre les deux protagonistes

– le degré d'espérance du participant à obtenir un soin

– le degré de gratitude qu'a l'investigateur vis-à-vis de ce qu'il a fait subir au participant

– le coût de ces soins auxiliaires

Selon ce modèle, les investigateurs auront beaucoup de responsabilités dans le cadre d'une étude longitudinale, sur des populations vulnérables avec des interventions importantes plutôt que dans le cadre d'une étude épidémiologique sur des participants sains.

2. Les obligations basées sur la théorie de la personne dans sa globalité (« *whole person theory* » en anglais)

Ces auteurs proposent une alternative au modèle théorique exposé précédemment en considérant que les obligations en termes de soins auxiliaires ne doit pas faire particulièrement intervenir la relation ou le type d'étude, mais doit se focalise sur le participant (30). Ce modèle attache une plus grande importance à la vulnérabilité, la dépendance et aux contextes socioculturels des participants à l'étude. Les obligations dépendent donc plus de facteurs sociaux et culturels que du contexte de l'étude.

3. Modèle de la communion

Le philosophe sud-Africain Thaddeus Metz propose une alternative centrée sur une approche philosophique africaine et non occidentale. Il considère que dans un contexte africain, ce n'est pas tellement la notion d'autonomie qui doit être au centre du questionnement éthique, mais plutôt celle de la communion (31). Malgré la diversité culturelle du continent africain, l'auteur constate que les notions d'identité d'appartenance à un groupe et de solidarité au sein même des groupes sont des concepts très rependus sur le continent. En réalisant l'étude, le chercheur et le participant partagent donc un projet commun induisant une solidarité entre les deux parties, chacun devant prendre soin de l'autre. Dans cette optique, les investigateurs se doivent d'apporter une aide au participant qui varie en fonction de l'intensité de leurs liens.

3. Les soins auxiliaires dans les textes de références en éthique de la recherche

Dans la plupart des textes de référence en éthique de la recherche, la référence aux soins auxiliaires n'est pas directe. Cependant, un flou existe et cette référence peut être lue entre les lignes. La déclaration D'Helsinki dans sa version de 2013 n'en fait pas mention, cependant, son article 4 indique : « (…) *Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé, le bien-être et les droits des patients, y compris ceux des personnes impliquées dans la recherche médicale. Le médecin consacre son savoir et sa conscience à l'accomplissement de ce devoir* (…) »(24). Même si ce texte s'adresse tout d'abord aux médecins, il invite toutes les personnes impliquées dans la recherche médicale impliquant les êtres humains à adopter ses principes. Les soins auxiliaires peuvent être considérés comme une promotion de la santé des participants. En revanche, l'accès aux traitements post-étude est considéré dans l'article 34. Des dispositions doivent être prises en amont d'un essai clinique par les investigateurs de concert avec les promoteurs et les autorités sanitaires pour envisager la continuité de l'intervention après l'essai clinique.

La convention d'Oviedo dans le cadre de son protocole additionnel relatif à la recherche dans le domaine de la santé (32) ne mentionne pas non plus directement les soins auxiliaires. Cependant, dans le chapitre VIII, article 27 « devoir de prise en charge » il est invoqué que si la recherche fait apparaître des informations sur l'état de santé d'un participant, une communication doit être proposée et s'inscrire dans le cadre de soins médicaux ou de conseils.

Le Nuffield Council on Bioethics, comité de bioéthique du Royaume-Uni a développé une guidance spécifique pour les recherches en santé dans les pays « en voie de développement » (33). Le

mot « ancillary » n'apparaît pas dans les 128 pages de ce document, mais un important travail de réflexion est fait concernant le standard de soin à appliquer lors des recherches. Il est préconisé que la norme minimale de soins à offrir est la meilleure intervention disponible dans le cadre du système de santé publique national.

Enfin, la notion de soins auxiliaires n'apparaît clairement que dans la dernière version des lignes directrices CIOMS, en 2016. Un paragraphe entier est dédié à cette problématique dans les commentaires de la ligne directrice 6 : « (…) *Prise en charge des besoins de santé des participants (…)* » (6). Le paragraphe débute par l'idée que les « (…) *promoteurs ne sont pas obligés de financer les interventions ou de fournir des services de santé au-delà de ce qui est nécessaire à une conduite sûre et éthique de la rechercher* (…) ». Cependant, les chercheurs doivent exercer un rôle dans le conseil, voire de traiter la pathologie s'ils en ont les moyens ou au minima diriger les participants vers des structures compétentes. De la même façon, les décisions doivent être prises au cas par cas, idéalement en amont de l'étude et en consultation avec les différents acteurs : représentants des autorités sanitaires, des gouvernements et des comités d'éthique. Un paragraphe est également dédié aux soins post-étude où des dispositions doivent également être prises en amont de l'étude afin d'assurer au mieux le bien être des participants.

4. Les enjeux éthiques des soins auxiliaires

Apporter des soins auxiliaires à des participants dans le cadre d'une étude n'est pas un acte anodin et peut faire apparaître des enjeux éthiques majeurs à différentes échelles : au niveau micro et macro.

a) Les enjeux micro : à l'échelle du participant, de l'étude

Cette pratique peut tout d'abord poser le problème d'une incitation plus que raisonnable à participer à une recherche. En effet, dans un contexte où les personnes n'ont pas accès aux soins, la participation à une étude permettant d'accéder à de tels soins peut-être très avantageux et la notion de consentement « libre et éclairé », principe fondamental en éthique de la recherche, peut-être fragilisée. Cet aspect est d'ailleurs mentionné dans les lignes directrices CIOMS « (…) *En outre, bien que les soins prodigués pendant et après l'essai puissent constituer une incitation pour les individus vivant dans des environnements à faibles ressources, ils ne doivent pas être considérés comme une influence abusive* (…) » (6).

De manière contre-intuitive, la possibilité d'accéder à des soins supplémentaires peut également avoir l'effet inverse à savoir inciter les personnes à ne pas participer. C'est l'un des constats qui avaient été faits lors d'une étude au Niger. Les auteurs se sont penchés sur les raisons d'un défaut de recrutement, la possibilité d'obtenir des soins gratuits tout au long de l'étude avait généré de la suspicion auprès des potentiels participants qui ont préféré ne pas participer (34).

Un autre enjeu éthique soulevé dans la littérature par l'accès à des soins auxiliaires est l'aléa moral (34). Les auteurs affirment que la promesse de fournir de tels soins pourrait encourager les participants à l'étude à relâcher leurs efforts dans l'adoption de comportements sains.

Les soins auxiliaires apportés aux participants peuvent avoir un impact sur la faisabilité de l'étude. Un impact financier tout d'abord en fonction des frais nécessaires à la réalisation de ces soins. S'ils sont trop conséquents, ceux-ci peuvent porter atteinte au budget et, potentiellement, mettre en péril la mise en place de l'étude. Une intervention supplémentaire peut également générer des responsabilités supplémentaires pouvant impacter l'étude. Une prise en charge médicamenteuse nécessite par exemple l'assurance que le traitement sera stocké dans de bonnes conditions et correctement administré pour ne pas nuire à la personne en bénéficiant. Ils peuvent également aller à l'encontre des intérêts scientifiques de l'étude. C'est le cas notamment lors d'une étude qui consistait à mesurer l'observance d'un traitement contre le VIH chez des personnes récemment diagnostiquées, incluant des femmes enceintes (36). Des soins auxiliaires apportés aux participants, par exemple des conseils médicaux sur l'importance de suivre le traitement, pouvaient influencer les résultats de l'étude.

b) Les enjeux macros : à l'échelle de la communauté, du pays

L'apport de soins auxiliaires pose également la question de leur périmètre. Le choix des personnes à qui ces soins sont prodigués peut générer des troubles et des tensions au sein des communautés impliquées dans la recherche. Cela a été le cas par exemple d'une recherche où l'objectif était d'explorer les atteintes visuelles d'une contamination au mercure dans le village de Brasília Legal en Amazonie (37). L'étude devait réaliser des diagnostics ophtalmologiques et offrait, en bénéfice, des lunettes aux participants dont on avait détecté une anomalie visuelle. La rumeur de ce bénéfice a couru dans la région aboutissant à un afflux important de personnes du village, mais également des villages alentours, souhaitant participer à la recherche. Tous les volontaires ne pouvant être inclus dans l'étude, cet épisode a généré des tensions entre les habitants de la région et l'équipe de recherche. Une étude ultérieure anticipant ces problèmes a choisi de transmettre son savoir-faire à un opticien

sur place ce qui permit à la fois de former une personne et de réduire les inégalités entre inclus et non-inclus.

À l'échelle du pays, les problématiques sont autres. La recherche n'a pas pour vocation de se substituer au système de soin local au risque de faire de l'ingérence. Comme mentionné dans les lignes directrices CIOMS « (…) *En règle générale, il ne convient pas de demander aux chercheurs ou aux promoteurs d'endosser le rôle des systèmes de santé d'un pays* (…) ». La recherche n'est pas une alternative aux structures de soins, car premièrement ce n'est pas sa fonction et deuxièmement, de par sa nature et en dehors de longues études longitudinales, elle n'est que temporaire et n'est pas vouée à durer dans le temps. Il est donc primordial que cette approche se fasse en collaboration avec les équipes sanitaires locales.

5. Les responsables légaux face à la problématique des soins auxiliaires

Dans une recherche dans le domaine de la santé, plusieurs acteurs entrent en jeu : les investigateurs, les bailleurs de fonds, les participants, les structures locales et bien sûr le responsable légal (ou « *sponsor* » en anglais). La définition du responsable légal de la recherche dans le domaine de la santé impliquant la personne humaine (ou promoteur) dans la législation française est la suivante « (…) *La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu* (…) »(1) (Cf. Annexe 1). Le promoteur est donc l'initiateur de l'essai, il en assure le financement et l'organisation, le suivi, la conformité garantit le respect des bonnes pratiques. Assumant la responsabilité légale, morale et financière, le responsable légal ou promoteur est un acteur clé de la recherche dans le domaine de la santé (38).

Les soins auxiliaires exposés précédemment posent la question centrale de l'obligation et de la responsabilité. Cependant, la majorité des articles de la littérature dédiés à cette problématique abordent cette question au niveau des chercheurs, d'autant plus lorsque celui-ci est un médecin(39). Cependant, le chercheur n'est qu'un acteur parmi d'autres et n'agit pas en son nom, il n'est pas un travailleur indépendant (ou « *freelancer* ») comme le souligne à juste titre D. MacKay (40). Ces derniers agissent en tant qu'employés pour le compte d'une institution et doivent respecter la philosophie, les codes et les règles de cette dernière. De plus, dans un domaine d'activité autant réglementé, les conditions et le déroulement de la recherche sont largement documentés et doivent recevoir l'aval administratif de l'institution avant sa mise en place. Or, malgré leur rôle primordial dans la recherche, la question du positionnement des responsables légaux de recherches dans des pays à faibles

ressources sur les soins auxiliaires n'a pas encore été abordée. Qui sont-ils ? Quelles sont leurs natures et leurs missions ? Ont-ils des positionnements institutionnels en termes d'éthique de la recherche ? Se sentent-ils concernés par l'enjeu des soins auxiliaires ? L'objet de ce travail de recherche est de tenter de répondre à ces questions.

Méthodologie et résultats

A. Méthode

Cette étude a pour objectif de cartographier les recherches biomédicales en cours ayant lieu dans les pays à plus faibles ressources, d'identifier leurs responsables légaux et d'étudier leur positionnement institutionnel en termes d'éthique de la recherche et de soins auxiliaire. Une analyse de protocole de recherche permettra de mettre en évidence la mise en place concrète de tels soins.

Cette étude se fonde entièrement sur l'analyse de données accessibles publiquement. Elle utilise à la fois une base de données publique ainsi que des sites Internet. Cette recherche ne rentre pas dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine inscrite (RIPH) telle que définie par le code de la santé publique (1) (Annexe 3).

L'étude proposée repose sur l'analyse des politiques institutionnelles (publiquement accessibles sur Internet) de représentants légaux d'essais cliniques se déroulant dans des pays où les participants ont un faible accès aux soins essentiels. Pour cela, le travail de recherche s'est effectué en plusieurs étapes : 1) identification des pays ayant une couverture de service de santé essentiel faible, 2) identifications des essais cliniques en cours dans ces pays et de leurs responsables légaux, 3) analyses du contenu des sites Internet de chaque responsable légal afin d'identifier leur positionnement institutionnel en termes d'éthique de la recherche et de soins auxiliaires et 4) analyses de trois protocoles de recherche disponibles afin d'identifier les soins auxiliaires mis en place.

Cette recherche a débuté au moins de février 2019.

1. Identification des pays

En septembre 2015, l'Assemblée générale des Nations Unies a adopté 17 Objectifs à Développement Durable (O.D.D) dont certains concernent la santé. Dans cet esprit, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est associée avec le groupe de la Banque Mondiale pour produire annuellement un rapport mondial du suivi de la couverture santé universelle en se basant sur des indicateurs chiffrés attribué à chaque pays (41). L'un de ces indicateurs, le 3.8.1, évalue la couverture des services de santé essentiels définis comme tels : « (…) *la couverture moyenne des services essentiels telle que déterminée par les interventions de référence concernant notamment la santé*

procréative, ainsi que la santé de la mère, du nouveau-né et de l'enfant ; les maladies infectieuses ; les maladies non transmissibles ; la capacité des services et l'accès pour l'ensemble de la population, dont la plus défavorisée (…) » (41). Sa valeur varie de 22 à 86, la plus basse correspondant à des pays ayant des accès aux soins essentiels faibles. À titre d'exemple, la France possède un indicateur 3.8.1 >80. L'OMS a classé les pays en 5 tranches de valeurs (**Fig. 1**). Afin de cibler les pays où les habitants ont le plus faible accès aux soins essentiels, nous avons sélectionné les pays avec la valeur d'indice de quintile le plus bas (<45) ce qui correspond à un total de 32 pays (données disponibles au 3 février 2019).

2. Cartographie des recherches et des responsables légaux

Nous avons ensuite consulté le registre d'essais cliniques *clinicalrials.gov* afin de répertorier les recherches se déroulant dans les 32 pays identifiés précédemment. Cette base de données publique a été créée en 2000 par le « *Nationals of Health Institutes National Library of Medicine* » dans le but de rendre les recherches biomédicales plus transparentes. Cette base donne accès à plusieurs informations : le responsable légal, les collaborateurs, les sites de recherches, une description de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion des participants aux études, le type d'intervention. Pour certains essais cliniques, les protocoles et les documents d'information et de consentement sont également accessibles. Afin de déterminer le positionnement des responsables légaux des recherches se déroulant actuellement dans ces pays, nous avons seulement pris en compte les recherches en cours ce qui correspond aux catégories de filtre « *recruiting* » and « *not yet recruiting* » du site Internet *clinicaltrials.gov.* Ces données ont été collectées entre le 2 février 2019 et arrêtées le 12 février 2019. Une recherche systématique dans les 32 pays identifiés précédemment a permis de dresser une liste de toutes les études en cours sur ses territoires. Pour chacune de ces études, le responsable légal (« *sponsor* » en anglais) a été identifié. Ses responsables légaux ont ensuite été classés selon leurs statuts (universités, hôpitaux, instituts de recherches et fondations, Organisations Non Gouvernementales [ONG], entreprises privées, sociétés savantes, institutions internationales) puis en fonction de leurs origines géographiques (« locaux » ou « externes »).

3. Analyse des politiques institutionnelles

Nous avons centré notre recherche sur les responsables légaux « externes » c'est-à-dire ayant leur siège social dans un pays tiers, soit 134 entités au total.

Pour chacune d'entre elles, nous avons consulté leurs sites Internet et recherché toutes références à l'éthique de façon large en utilisant les mots clés suivants « *ethics* », « *charter* », « *code* », « *conduct* » et « *integrity* » pour les sites en anglais ou « *éthique* », « *charte* », « *code* » « *conduite* » et « *intégrité* » pour les sites en français. Le contenu des sites Internet et les documents non traduits en anglais ou en français n'ont pas été pris en compte dans cette étude, ce qui représente seulement une structure dont le contenu était en Norvégien.

La référence à l'éthique de la recherche, aux bénéfices individuels pour les participants ou aux soins auxiliaires dans les documents répertoriés précédemment s'est effectuée en recherchant les mots clés suivants « *ethics* », « *protection* », « *ancillary* », « *care* », « *benefits* », « *incidental* » et « *individual* », pour les documents en anglais et « *éthique* », « *protection* », « *auxiliaires* », « *ancillaires* », « *soins* », « *bénéfices* », « *incidents* » et « *individuels* » pour les documents en français. Ces recherches ont permis d'identifier les paragraphes faisant référence à ces problématiques, le contenu de ces paragraphes a ensuite été entièrement lu et analysé afin de déterminer si les documents faisaient seulement référence à l'éthique de la recherche ou également à des bénéfices individuels pour les participants. Au sein des bénéfices individuels, la référence aux soins auxiliaires que nous avons considérés ici correspond à une référence claire à des soins n'étant pas nécessaires pour assurer la validité scientifique de la recherche et la sécurité des participants ou compenser les dommages causés par celle-ci. Les bénéfices vagues pour les participants mentionnés précédemment tels que « *le plus grand soin aux participants* » n'ont pas été comptabilisés dans cette catégorie.

4. Analyse de protocoles de recherche

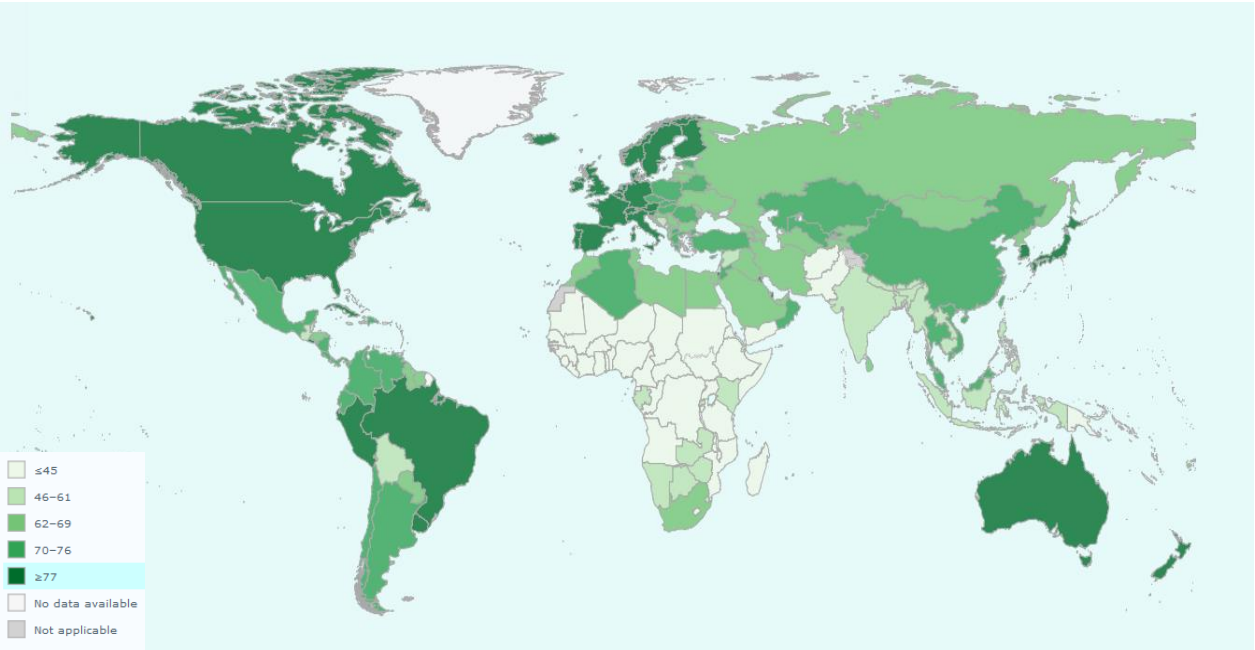
Enfin, nous avons cherché à déterminer si des soins auxiliaires étaient concrètement mis en place dans les études en analysant des protocoles de recherches disponibles sur le registre *clinicaltrials.gov*.
Une fois ces protocoles sélectionnés, ils ont été triés en 3 catégories : 1) les uns pour lesquels le responsable légal ne se positionne pas en termes d'éthique de la recherche 2) les autres pour qui le responsable légal se positionne seulement sur l'éthique de la recherche 3) les derniers pour lesquels le responsable légal aborde la notion de bénéfice aux participants dans sa politique institutionnelle. Puis, un protocole a été sélectionné par tirage au sort pour chacune de ces catégories.

B. Résultats

1. Les pays identifiés

La méthode décrite précédemment nous a permis d'identifier les 32 pays suivants (**Figure 1**) : Afghanistan, Angola, Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Congo, Côte-d'Ivoire, Érythrée, Éthiopie, Ghana, Guinée, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritanie, Mozambique, Niger, Nigeria, Pakistan, Papouasie Nouvelle-Guinée, République centrafricaine, République Démocratique du Congo, République de Tanzanie, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Sud-Soudan, Tchad, Togo, Uganda, Yémen. Ces pays sont essentiellement situés en Afrique subsaharienne, l'Afrique étant le continent pour lequel la valeur de l'indice O.D.D 3.8.1, 42, est la plus faible du monde.

Figure 1 : Cartographie des pays selon leur valeur d'indicateur O.D.D 3.8.1



Source : *http://apps.who.int/gho/portal/uhc-cabinet-wrapper-v2.jsp?id=1010501*

2. Les recherches en cours se déroulant dans ces pays et leurs responsables légaux

a) Les recherches

Le nombre total d'essais cliniques (non débutés, en cours et clôturés, soit « *all* » dans le filtre du moteur de recherche sur site) répertoriés dans le monde depuis la création du registre *clinicaltrials.gov* et jusqu'au 12 février 2019 s'élève à 297 101. Le nombre total d'essais cliniques répertoriés dans les 32 pays identifiés précédemment s'élève à 2 603 ce qui correspond environ à **0,87 %** du volume d'études mondiales répertoriées sur ce registre.

Les études « en cours » dans le monde sont au nombre de 62 407 alors que ce chiffre descend à 575 pour les 32 pays identifiés soit **0,92 %.**

Cette proportion semble stable dans le temps, car si l'on effectue cette même recherche en arrêtant les études au 12 février 2009, soit dix ans auparavant, la proportion des études réalisées sur ces 32 territoires est stable (**0,81 %**).

Tableau 1 : Répartition des études enregistrées sur le registre *clinicaltrials.gov*

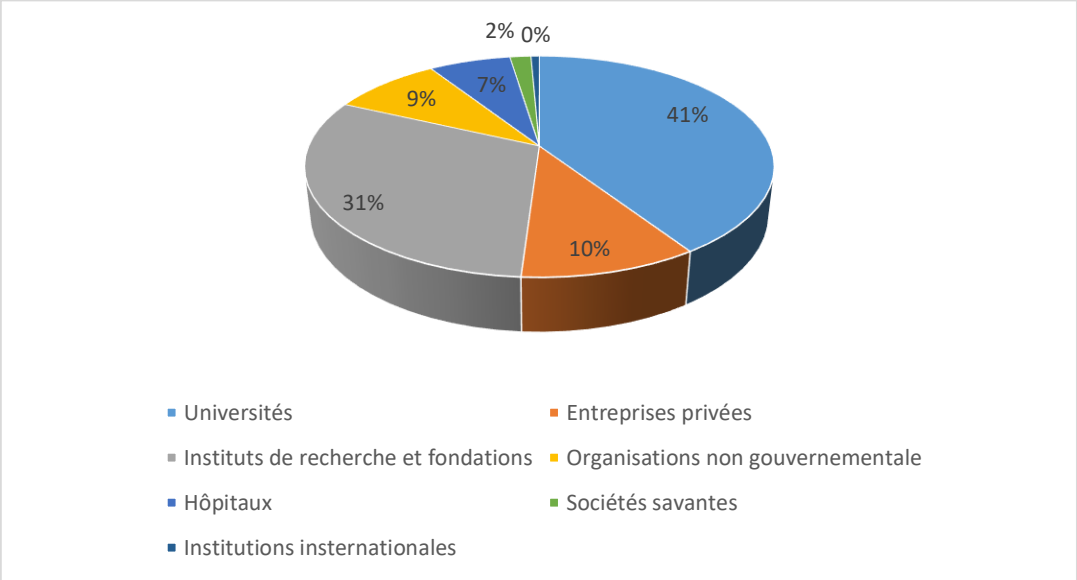
	Total des études enregistrées dans le monde	Total des études enregistrées dans les pays à faible couverture de santé[1]	Études en cours enregistrées dans le monde	Études en cours enregistrées dans les pays à faible couverture de santé[4]
Nombre total (%)	297 101 (100 %)	2603 (0,87 %)	62 407 (100 %)	575 (0,92 %)

[1] Identifiés dans le cadre de cette étude

b) Les responsables légaux

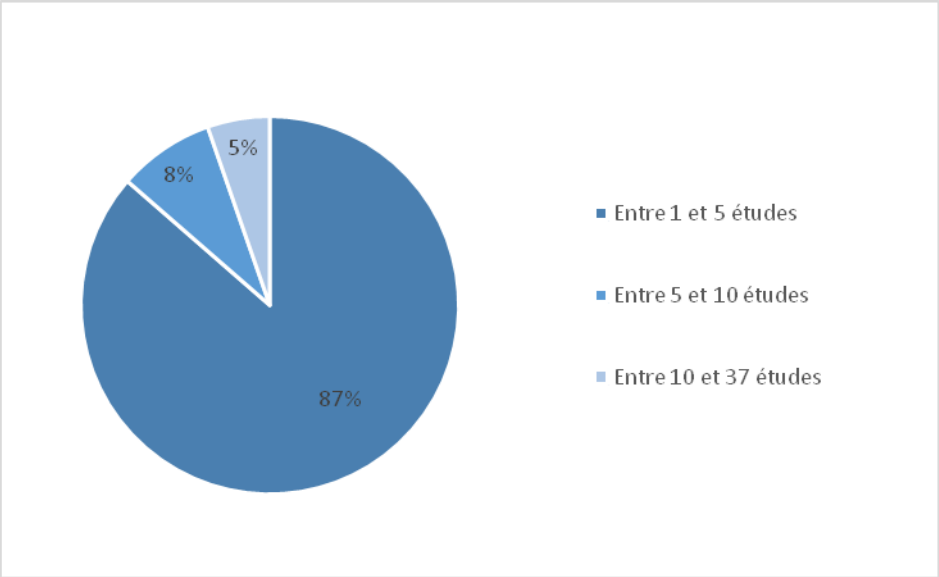
Lorsque l'on s'intéresse à la nature des responsables légaux des recherches réalisées dans les 32 pays (**figure 2)**, ils sont pour la grande majorité d'origine publique ou privée, mais avec des financements publics et/ou issus de dons de particuliers : universités (41 %), instituts de recherche et fondations (31 %), Organisation Non Gouvernementales (ONG) (9 %), hôpitaux (7 %), sociétés savantes (2 %) et organisations internationales (<1 %). Seulement 10 % des responsables légaux sont des acteurs du secteur privé de type entrepreneurial. Il s'agit de 13 entreprises pharmaceutiques dont 6 font partie des 10 premières industries pharmaceutiques mondiales (41).

Figure 2 : Répartition des responsables légaux de recherches en cours enregistrées sur le registre *clinicaltrials.gov* et se déroulant dans les pays ayant un index 3.8.1 < 45



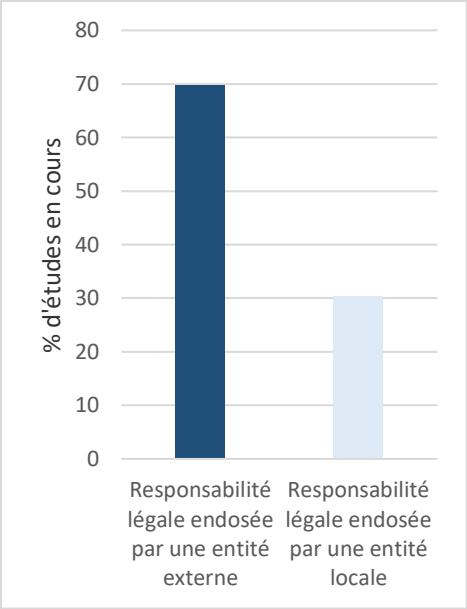
Comme indiqué **figure 3**, la plus grande majorité des responsables légaux ne sont engagés que pour un nombre très faible de recherches (une ou deux recherches en cours).

Figure 3 : Ventilation du nombre d'études pris en charge par une institution



Nous nous sommes ensuite intéressés à l'origine géographique des responsables légaux des recherches identifiées. La responsabilité légale est majoritairement portée par des institutions extérieures aux pays dans lesquels se déroulent les recherches.

Figure 4 : Répartition des responsables légaux en fonction de leurs origines



3. Les Politiques institutionnelles

a) Référence à l'éthique

L'analyse du contenu des sites Internet des structures identifiées a permis de mettre en évidence plusieurs choses. Tout d'abord, seulement 44 % de ces structures font référence à l'éthique au sens large sur leur site Internet (**Tableau 2**). Cette préoccupation touche plutôt les universités, les entreprises privées et les ONG. Les instituts de recherche et les fondations, les hôpitaux et les sociétés savantes quant à elles n'y font que peu référence. La notion d'éthique du soin n'est pas apparue lors de ces recherches en dehors de quelques mentions dans des politiques publiques d'ONG. Les structures hospitalières, malgré leur fonction primaire de soin, n'y font également que très peu référence.

Lorsqu'une référence à l'éthique existe, elle prend différents formats : une page Internet dédiée avec ou sans document en format « pdf » téléchargeable. Ces pages sont souvent intitulées « *our mission* », « *our values* » se traduisant par « notre mission », « nos valeurs ». Les documents téléchargeables font entre 1 et 64 pages et peuvent être des chartes de type déclarative où l'institution s'engage selon sa mission et ses valeurs « (…) *This paper describes our approach to addressing these concerns and sets out the philosophy underpinning the conduct of XXX clinical research wherever it*

takes place (…) » (pouvant se traduire par : « *Ce document décrit notre approche pour répondre à ces préoccupations et énonce la philosophie qui sous-tend la conduite de XXX en recherche clinique, quel que soit l'endroit où elle ait lieu* […] »). Elles peuvent également se présenter sous forme de guide à destination des employés, à la façon d'un code de conduite « (…) *This code of ethics applies to every XXX employee and contractor, and to everyone conducting business on behalf of xxx* (…) » (pouvant se traduire par « *Ce code d'éthique s'applique à chaque employé de XXX et à l'entrepreneur, et à tout le monde conduisant des activités au nom de XXX* »). Le contenu est disparate : beaucoup font référence à une éthique globale de l'entreprise abordant des thématiques variées comme la gestion des conflits d'intérêts, la recherche responsable, des politiques anticorruption, une politique de ressources humaines afin d'éviter la discrimination, le respect de la législation locale, l'intégrité scientifique ou encore la déontologie.

Tableau 2 : Analyse des politiques déclarées publiquement

		Politiques institutionnelles publiques			
Type d'organisation	Nombres d'entités	Références à l'éthique	Références à l'éthique de la recherche	Références à des bénéfices individuels	Références aux soins auxiliaires
Universités	52	26 (50 %)	20 (38 %)	7 (13 %)	0 (0 %)
Instituts de recherche et fondations	29	11 (38 %)	9 (31 %)	6 (21 %)	3 (10 %)
ONG	21	12 (57 %)	9 (43 %)	2 (9 %)	0 (0 %)
Entreprises privées	13	**8 (61 %)**	**7 (52 %)**	**7 (52 %)**	**4 (31 %)**
Hôpitaux	11	4 (36 %)	3 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Sociétés savantes	5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Institutions internationales	3	3 (100 %)	1 (33 %)	1 (33 %)	1 (33 %)
Total	134	63 (44 %)	48 (36 %)	23 (17 %)	8 (6 %)

b) Référence à l'éthique de la recherche

Lorsque les responsables légaux de ces recherches mentionnent l'éthique dans leur politique institutionnelle, tous ne font pas référence à l'éthique de la recherche impliquant la personne humaine. Lorsque cette référence est présente, elle se fait sous différentes formes :

– une référence aux grands textes de références de l'éthique de la recherche comme la déclaration d'Helsinki, le rapport Belmont, ou les Lignes directrices CIOMS,

– la présence d'un comité d'éthique institutionnel type « *Institutional Review Board* » (IRB)

– la référence à un programme de formation à l'éthique de la recherche qui s'inscrit souvent dans un processus plus global de programme de protection des personnes impliquées dans les recherches

– une politique claire et un effort d'appropriation : l'institution a développé des lignes directrices que ses investigateurs devront suivre dans lesquelles la santé et le bien être des participants est pris en compte ainsi que différents principes d'éthique de la recherche comme la valeur sociale de la recherche, la justice, le respect des personnes, la transparence dans le rendu des résultats, la prise en compte de populations vulnérables…

– une véritable implication et réflexion sur cette thématique avec la publication d'un article dédié dans un journal à comité de lecture.

Ces différentes approches ne sont pas exclusives et varient en fonction de l'institution, une institution pourra par exemple se référer aux grands textes en éthique de la recherche puis à l'existence d'un comité d'éthique institutionnel, alors que d'autres présenteront uniquement un code d'éthique de la recherche.

Proportionnellement parlant, les entreprises privées et les ONG affichent plus de politiques institutionnelles publiques en éthique de la recherche que les autres structures même si la valeur quantitative de ce résultat reste contestable du fait du peu de structures impliquées.

c) Les références à des bénéfices individuels

Dans les documents consultés, la référence à un bénéfice direct pour le participant est loin d'être systématique. En dehors des références aux grands textes de l'éthique de la recherche (Déclaration d'Helsinki, Lignes directrices CIOMS, Rapport Belmont) peu de documents abordent directement et concrètement cette problématique.

Lorsque cette notion de bénéfice direct est mentionnée, elle s'inscrit quasi exclusivement dans la balance « bénéfice/risque » classique en éthique de la recherche. L'idée sous-jacente est de maximiser les bénéfices et minimiser les risques pour les participants aux recherches. Il est également mentionné dans certains documents le fait que les participants reçoivent le plus grand soin : « (…) *and show the greatest care for human or animal subjects* (…) » se traduisant par « *faire preuve du plus grand soin envers les participants, humains ou animaux* (sic) », ou que leur santé est protégée « (…) *XXX is committed to protecting the health of individuals and the public by actively considering bioethical implications whenever engaging in biomedical research* (…) » (se traduisant par « *XXX s'engage à*

protéger la santé des individus et du public en prenant en compte activement les implications bioéthiques de la recherche dans le domaine de la santé ».

Un document souligne également une demande de transparence en mentionnant que les bénéfices devront être expliqués aux participants avant leur inclusion dans le protocole de recherche, par exemple : « (…) *Description des modalités de prise en charge, médicale pendant la recherche (par le projet, par le système de santé, etc.)* (…) ». Il est également mentionné dans un autre document que les bénéfices individuels doivent être explicités dans le protocole.

d) Référence aux soins auxiliaires

Si les bénéfices individuels sont assez peu mentionnés, les soins auxiliaires ne sont quasiment jamais abordés. Seulement 6 % des responsables légaux abordent cette problématique, il s'agit de 4 entreprises privées, 3 instituts de recherche et 1 organisation internationale.

Dans ces documents, le terme « *ancillary* » n'est employé que par un seul responsable légal, mais dans un concept plus large d'« *Ancillary services* » se traduisant par des services auxiliaires faisant donc potentiellement référence à des bénéfices plus larges que des besoins en santé.

Les positions affichées par ces différents responsables légaux en termes de soins auxiliaires se résument à quelques notions (cf. **tableau 3**) : l'accès au traitement ayant montré des bénéfices, la nécessité d'une réflexion en amont de l'étude, le standard de soin à considérer en cas de pathologie avérée et la nécessité d'orienter les patients en cas de diagnostic. Il est également rappelé que les soins ne doivent pas représenter une incitation trop importante à participer à la recherche et que les structures de recherche n'ont pas pour vocation de se substituer aux systèmes de soins locaux. Ces soins sont abordés non pas comme une obligation de l'institution à les couvrir, mais indique plutôt la nécessité de les considérer.

Deux instituts de recherche sur les 29 identifiés dans notre recherche sur le registre *clinicaltrials.gov* ont cependant un positionnement très tranché et engagé vis-à-vis des soins auxiliaires. Il est mentionné par l'un que l'institution « (…) *prend à sa charge le soin des personnes incluses pendant toute la durée de la recherche selon les meilleurs standards locaux, que les personnes maintiennent ou non leur participation. Cette prise en charge concerne les pathologies liées à l'infection par le VIH et/ou les hépatites virales (selon le protocole de recherche) et à condition que le traitement soit prescrit ou validé par un médecin de l'étude* (...) ». Cet engagement va même au-delà des participants à la recherche et inclut la possibilité de faire bénéficier des proches (cf. responsable légal N° 6, **tableau 3**). La charte de l'autre institut (cf. responsable légal N° 7, **tableau 3**) quant à elle mentionne : « (…) *les partenariats et financements développés par XX doivent faciliter l'accès au*

traitement ou aux tests ainsi validés dans les pays en voie de développement (…) » ainsi qu'« (…) *une recherche aboutissant à des diagnostics et à des pronostics sans qu'il y ait prise en charge associée des patients n'est pas éthiquement acceptable.* Là aussi, *"le patient doit être orienté vers des structures de prise en charge médicale et le chercheur doit s'assurer que cette prise en charge puisse être proposée dans le cadre notamment de partenariats* (…)". Dans le cadre de ces deux chartes, une volonté claire est affichée afin de favoriser une prise en compte des soins auxiliaires.

L'utilisation de produits de recherche ayant montré des bénéficies significatifs, soit au cours de l'étude pour des personnes non incluses, soit après l'étude pour les participants, est mentionnée 3 fois, seulement par les entreprises privées.

Tableau 3 : Tableau résumant le positionnement de responsables légaux sur les soins auxiliaires

Responsable légal	Titre, format et année de parution du document	Texte	Références aux soins auxiliaires
N° 1 – Entreprise privée	"*Compassionate Use*" Page Internet - 2018	"(…) *When it is not possible for a patient to enroll in a clinical trial, XXX will strive to provide access to the investigational medicinal product for individual patient use, or through an expanded access protocol when appropriate* (…)"	• Accès au traitement ayant montré des bénéfices
N° 2 — Entreprise privée	"*XXX Public policy positions*" Document en format PDF de 8 pages - 2014	"(…) *When necessary, and particularly in the case of developing countries, agreement is also reached, before the start of the trial, on issues such as responsibilities for the standard of care and post-trial treatment* (…)" "(...) *However, the standard of care required by study design and/or offered during a clinical trial is never less than the local standard of care* (…)", "(...) *In exceptional circumstances, if nationally licensed medicines used during a trial are not funded through the normal healthcare infrastructure, post-trial provision of the medicines may be funded by XXX* (...)", "(...) *Care must therefore be taken to avoid undue financial influence on participants' decisions* (...)"	• Nécessité d'une réflexion en amont • Accès au traitement ayant montré des bénéfices • Standard de soin à appliquer • Risque d'une forte incitation à la participation aux recherches
N° 3 – Entreprise privée	"*XXX position*" - Document en format PDF de 2 pages - 2018	"(…) *We offer continuity of treatment for patients who completed a confirmatory XXX-sponsored clinical trial and still benefit from that treatment* (...)"	• Accès au traitement ayant montré des bénéfices post-étude

N° 4 — Entreprise privée	Article scientifique — Document en format PDF de 14 pages — 2015	"(…) *Sponsors should support and collaborate with the investigator and other parties (e.g., investigator institutions, ethics committees, and local regulatory bodies) to determine when research participants should receive the benefit of continued access to an investigational product* (...)", "(…) *Requests for off-trial access to an investigational product (also known as expanded access or compassionate use) before an investigational drug is commercially available may be considered only for serious diseases or conditions for which there are no commercially available therapies and the available safety and efficacy data support such use.* (...)", "(…) *The promise of payments or benefits that are out of proportion to the research requirements may induce an individual to participate in a study against his/her better judgment* (…)",	• Nécessité d'une réflexion en amont • Accès au traitement ayant montré des bénéfices • Risque d'une forte incitation à la participation aux recherches
N° 5 – Institut de recherche/fondation	« *XXX GRANTS POLICY STATEMENT* » — Document en format PDF de 398 pages	« (...) *The costs of routine and ancillary services provided by hospitals to individuals, including patients and volunteers, participating in research programs are allowable (…)* » « *(...) Patient care costs are provided only in exceptional circumstances (…)* » « *(...) Research patients may receive routine services as inpatients or ancillary services as either inpatient or outpatient subjects/volunteers/donors* (...) »	• Possibilité d'un budget pour couvrir les soins
N° 6 — Institut de recherche/fondation	Charte — Document en format PDF — 18 pages	« (...) *Description des modalités de dépistage et de counselling pré- et post-test* (...) », « (...) *Dans les recherches interventionnelles, l'XXX prend à sa charge le soin des personnes incluses pendant toute la durée de la recherche selon les meilleurs standards locaux, que les personnes maintiennent ou non leur participation. Cette prise en charge concerne les pathologies liées à l'infection par le VIH et/ou les hépatites virales (selon le protocole de recherche) et à condition que le traitement soit prescrit ou validé par un médecin de l'étude.* (...)" "(...) *Désignation d'un médecin ou d'un centre médical référent en cas de besoin* (...) » « (...) *si besoin les membres de la famille ainsi que le(s) tuteur(s) du sujet participant à la recherche sont également orientés et accompagnés sans remise en cause des clauses fondamentales de confidentialité* (…) »	• Nécessité d'une réflexion en amont • Standard de soin à appliquer • Possibilité d'appliquer des soins à un non-inclue
N° 7 Institut de recherche/fondation	Charte — Document en	» (...) *XXX is a research institute that, as such, cannot substitute for national health systems in countries where it undertakes research*	• Institution ne doit pas se substituer aux

	format PDF — 20 pages	*projects."(…) Links with various partners (notably NGOs, financing organisms, health networks, health authorities, and industrial laboratories) must be created ahead of time to guarantee access to the best possible care throughout the course of the study and when it terminates (…)" "(…) Research including diagnostic and prognostic activities without the provision of subsequent care for patients is ethically unacceptable. In these cases, patients must be oriented toward appropriate structures for medical care and researchers must ensure that such care can be provided, for example in the framework of partnerships (…)"*	systèmes de santé locaux • Nécessité d'une réflexion en amont • Nécessité d'orienter les participants
N° 8 – Organisation internationale	Key issues — Document en format PDF — 36 pages	*« (…) Unfairness can be reduced or eliminated by ensuring that study populations enjoy the benefits of the research. At the same time, great caution is required when the only chance for medical care is linked to participation in biomedical research studies (…) »*	• Risque d'une forte incitation à la participation aux recherches

4. Analyse des protocoles de recherche

Des 575 études en cours répertoriées sur le registre *clinicaltrials.gov* se déroulant dans les 32 pays cités ci-dessus, seuls 14 protocoles étaient accessibles publiquement au 12 février 2019. Dans le cadre de cette étude, nous avons sélectionné trois d'entre eux, en fonction de leur positionnement.

a) Analyse d'un protocole de recherche dont le responsable légal ne se positionne pas publiquement en éthique de la recherche

Cette étude se déroule en Ouganda. Elle s'intéresse à l'effet combiné d'un traitement préventif contre le Virus d'Immunodéficience Humain (VIH) (PreP) et d'un contraceptif sur le métabolisme osseux chez des femmes de 16 à 25 ans. Cette étude prévoit deux bras, un traitement préventif contre le VIH avec ou sans traitement contraceptif. Une série d'examens est effectuée : radiographies, prélèvements de sang et d'urines ainsi que la collecte de données sensibles dont l'activité sexuelle, la présence ou non de contamination au VIH sur des personnes mineures. Dans cette étude, des soins auxiliaires sont prévus et consistent à un renvoi des participants aux structures de soin locales lorsque l'étude met en évidence une contamination par le VIH. Il est mentionné un suivi afin de s'assurer que la prise en charge soit bien effective et des conseils en termes de prévention sur le VIH et sur les

méthodes de contraception. Enfin, suite à l'essai, les participantes recevront des informations sur les structures de soins qui permettent l'accès au traitement préventif du VIH qui, selon le protocole, devrait être disponible sur le territoire Ougandais à cette date. Le recrutement se fera via des cliniques ou des centres de santé et autour des marchés communautaires.

Le responsable légal est une université américaine, elle ne fait pas de mention de l'éthique dans ses documents.

b) Analyse d'un protocole de recherche dont le responsable légal se positionne sur l'éthique de la recherche

Cette étude se déroule également en Ouganda et vise à étudier la sécurité, la tolérance ainsi que l'adhésion d'un traitement préventif contre la tuberculose sur des personnes alcooliques atteintes du VIH. Le responsable légal de cette étude est une université américaine. Selon l'OMS, le traitement préventif Isoniazide est problématique en cas de consommation d'alcool en excès et les investigateurs souhaitent comparer ce traitement à la prise d'un placebo. Il n'existe pas de traitement préventif contre la tuberculose au niveau local. La cohorte est composée de 400 hommes adultes patients d'une clinique. Les interventions incluent des entretiens, des prélèvements sanguins, des radios des poumons et un traitement durant 6 mois. Les soins auxiliaires apportés aux participants et identifiés dans le cadre de cette étude sont de 3 types : une reconduction vers le système de soin local pour ceux à qui on aurait diagnostiqué la tuberculose (incluant la détection faite lors de la visite d'inclusion et qui seront non-inclus dans l'étude), des conseils sur les substances qui sont à l'origine de problèmes hépatiques et un suivi post-étude sur les diagnostics de la tuberculose.

Le responsable légal de cette étude est une université américaine. Dans ses documents accessibles publiquement, cette université mentionne de façon vague que les participants aux recherches seront traités avec le plus grand soin. Ils mentionnent également la nécessité d'une évaluation des protocoles de recherche par des comités d'éthique de type IRB.

c) Analyse d'un protocole de recherche dont le responsable légal se positionne sur les bénéfices aux participants

Cette dernière étude se concentre sur le développement de nouveaux outils de diagnostics de la tuberculose. La recherche se déroule sur plusieurs sites situés dans différents pays. Les participants sont des adultes pour lesquels on soupçonne une tuberculose, ils seront recrutés dans des structures de premiers soins. La nature des interventions ne présente pas un risque important dans la mesure où

il s’agit de recueillir des données médicales, des prises de sang, des prélèvements de salive et d’urine, et ce, à 3 reprises sur une période de 6 mois maximum. Le bénéfice apporté aux patients qui peut être considérés comme un soin auxiliaire consiste en un aiguillage vers le système de soin en cas de la mise en évidence d’une pathologie ; les résultats individuels rencontrés lors de l’étude seront directement transmis à la structure.

La responsabilité légale est portée par une université Sud-Africaine qui mentionne dans les documents accessibles publiquement sur son site Internet la nécessité d’appliquer la justice en assurant une répartition équitable entre les risques et les bénéfices.

Discussion

A. Les recherches biomédicales et leurs responsables légaux dans les pays à faibles ressources

1. Une vision partielle des études en cours

Une première critique qui peut être faite à notre approche est son manque d'exhaustivité. L'enregistrement d'un essai clinique sur le registre *clinicaltrials.gov* est avant tout une exigence des Nationals Institutes of Heath (NIH) et des agences de financement américain. Créé en 2000, le volume d'étude enregistré sur ce registre public n'a fait qu'augmenter, de plus en plus de promoteurs ont répertorié leurs recherches. En 2005 le comité international des éditeurs de journaux scientifiques, le « *International Committee of Medical Journal Editors* » (ICMJE) a exigé que l'enregistrement des essais cliniques sur un registre public soit une condition à la publication. Cette demande est également apparue dans la version 2008 de la déclaration d'Helsinki, à l'article 19 : « (…) *Tout essai clinique doit être enregistré dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.* (…) »(43). Elle est présente à l'article 35 de la version de 2013 (24). Cependant, le registre *clinicaltrial.gov* ne reflète seulement qu'une partie des essais cliniques, car d'autres registres de cette nature ont ensuite vu le jour. On peut citer notamment le registre européen « EU Clinical Trials Register (EU-CTR) » (43). Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons réalisé une analyse plus large de toutes les recherches enregistrées dans le monde grâce à un autre outil développé par l'OMS la « International Clinical Trials Registry Plateforme » (ICTR). Cette base de données n'est pas un registre d'essais cliniques, mais centralise les informations de l'ensemble des 17 registres existants en la matière, dont *clinicaltrials.gov*. Elle permet donc d'obtenir la totalité des essais cliniques enregistrés dans le monde. Une première analyse reprenant la même méthodologie que précédemment a pu mettre en évidence que les essais cliniques enregistrés sur le registre *clinicaltrials.gov* représentent **62 %** des essais répertoriés mondialement faisant de ce registre le premier en termes de volume. Comme pour le registre *clinical.trial.gov*, la proportion des essais cliniques enregistrés dans les 32 pays identifiés représente **0,88 %** des essais cliniques mondiaux. Ces résultats indiquent que même si nos données ne répertorient pas l'intégralité des recherches effectuées dans le monde, ils restent largement représentatifs.

Nous ne pouvons exclure que certains promoteurs effectuent des essais cliniques sans les enregistrer sur un registre public. Cependant cette pratique devrait être minoritaire, car un tel enregistrement est désormais exigé sur le plan légal dans de nombreux pays (Brésil, Inde, Union européenne, États-Unis — par le biais du NIH et de la FDA — Argentine, Israël, Afrique du Sud, Suisse) (44).

Une grande partie des recherches dans le domaine de la santé n'a pas pu être comptabilisée dans cette étude. Il s'agit de toutes les recherches en santé ne rentrant pas dans la catégorie « essai clinique ». Les essais cliniques se définissent par des recherches impliquant la personne humaine sur laquelle on effectue une intervention dont les effets sur la santé sont évalués. Les recherches telles que l'épidémiologie où les recherches en sciences humaines telles que la psychologie, l'économie de la santé ou l'anthropologie médicale n'entrent pas dans cette définition. Bien qu'elles soient un apport indispensable à une meilleure compréhension et une amélioration de la médecine et des systèmes de santés, leur enregistrement sur des registres publics n'est pas exigé. Même si ces recherches sont souvent peu interventionnelles, une interaction avec les participants est possible et cette interaction peut également mettre en évidence des problématiques liées à l'état de santé des participants. Dans ce cas, la responsabilité en termes de soins auxiliaires peut également se poser.

Enfin, en utilisant le quintile le plus bas de l'index 3.8.1, nous avons sélectionné les pays ayant un accès aux soins les plus faibles sur la planète. Ces chiffres sont basés sur des données disponibles dans les différents pays, les sources ne sont pas forcément fiables et ne sont pas toujours actualisées (41). De plus, ces chiffres sont à l'échelle d'un pays et ne tiennent pas compte des disparités d'accès aux soins sur un même territoire.

2. Une première cartographie des recherches

Cette étude apporte plusieurs éclairages. Tout d'abord elle fournit une cartographie précise à un temps T (entre le 2 et le 12 février 2019) des essais cliniques se déroulant sur des territoires où les participants n'ont à priori pas un accès optimum aux standards de soins. Beaucoup de littérature existe sur les problématiques liées à la recherche en santé dans des contextes à faibles ressources, mais à notre connaissance, un tel inventaire n'a jamais été publié. Le premier constat est le suivant : le volume des essais s'effectuant dans ces pays particulièrement pauvres est très faible par rapport au volume mondial et représente moins de 1 %. D'après nos résultats, ce chiffre tend à être stable au moins depuis 10 ans (cf. §. Les recherches en cours se déroulant dans ces pays, page 26). Les notions d'« *international research* » ou plus récemment de « *global health* » insistent sur la nécessité de développer des recherches dans des pays à faibles ressources or, au vu des chiffres obtenus dans cette

étude, on peut s'interroger sur la mise en application de ces concepts dans de tels territoires. Dans un même temps, il a été démontré une augmentation globale de la participation des pays dits « *en voie de développement* » dans la recherche en santé. Cette augmentation ne touche vraisemblablement pas les régions les plus pauvres, mais plutôt les pays émergeant dont les structures de recherche et de soins sont plus développées et le potentiel en termes de marché du médicament est bien supérieur (46).

3. La nature et l'origine des responsables légaux

Lorsque l'on s'intéresse à la nature des responsables légaux des études répertoriées, il s'agit avant tout d'une implication du secteur public ou du moins n'ayant pas le profit comme objectif premier. Seuls 10 % des recherches identifiées ici sont sous la responsabilité légale d'une entreprise privée. Ceci n'est pas vraiment surprenant, car ces territoires pèsent peu de poids en termes de parts de marché du médicament au niveau mondial. À titre d'exemple, le continent africain ne représente en effet que 0,7 % du marché mondial du médicament (42). Ces territoires ne présentent alors qu'un faible intérêt en termes de marchés potentiels et d'investissement à moyen ou long terme. Des dérives des « Big Pharma » sur le territoire Africain ont bien été décrites, ces dernières effectuant des essais dans des pays pauvres ayant des contraintes réglementaires moindres et dans lesquelles les participants étaient plus faciles à recruter (47) (43). Cependant, force est de constater que ses essais ne représentent pas un volume important par rapport au volume mondial et qu'ils ont probablement lieu dans des pays économiquement plus développés que ceux cités ici (cf. Annexe 4). On peut supposer que les problématiques logistiques et d'infrastructures dans des pays ayant le moins de ressources sont trop importantes pour réaliser des essais à grandes échelles de façon efficace, rapide et donc rentable.

Avec seulement 30 % de responsabilité légale portée par des institutions locales, les pays à faibles ressources restent encore des acteurs minoritaires lorsqu'il s'agit d'endosser une telle responsabilité. Les programmes de « *santé globale »* souhaitant prendre de la distance avec les anciens programmes plus paternalistes de « *tropical medecine* » ou « *international reserach* » affichent le vœu pieux de favoriser les relations « Nord-Sud » entre les « partenaires » dans une idée d'équité (15). Cependant, lorsque l'on s'intéresse à ce qui se passe concrètement sur le terrain, la majorité des responsables légaux de la recherche en santé sont des institutions externes et non des acteurs locaux ce qui confirme toujours une inégalité entre les acteurs de ce secteur (37). Même si l'accent est actuellement mis sur l'équité, c'est effectivement une critique récurrente de ces grands programmes

de recherches à l'international. Le concept de santé globale par exemple est apparu lors un congrès international en 2008 où seuls 5 participants étaient des représentants des pays du « sud » (49). N'oublions pas non plus que la recherche dans le domaine de la santé est soumise à une concurrence internationale en termes de financement, et des agences prestigieuses comme le NIH financent majoritairement des institutions américaines (15).

Il est intéressant de mentionner le cas particulier du Pakistan. En effet, des 101 études répertoriées dans ce pays, 70 le sont avec une responsabilité légale locale. Cette différence serait-elle due à une politique nationale plus conservatrice et protectrice des intérêts du pays où au développement des universités et des structures de recherche ? Un examen du contexte de la recherche en santé au point de vue historique, réglementaire et législatif serait intéressant à réaliser dans le cas de ce pays.

B. Les positionnements institutionnelles des responsables légaux

1. Les références à l'éthique de la recherche

Les références à l'éthique au sens large ne sont pas systématiques. En effet, seuls 44 % des structures y font référence. Lorsque l'on s'intéresse à ce qu'elles définissent comme de l'éthique, il ne s'agit pas forcément d'éthique de la recherche, de domaines tels la déontologie, des pratiques de ressources humaines responsables, des mécanismes de lutte contre la corruption ou des plans de gestion des conflits d'intérêts. Le mot « éthique » est donc quelquefois utilisé à mauvais escient et souvent confondu avec l'intégrité ou encore la déontologie.

Les références à l'éthique de la recherche concernent environ 36 % des structures impliquées dans la responsabilité légale des recherches identifiées dans cette étude. Ce chiffre est relativement faible surtout si l'on considère que certaines structures comme les instituts de recherche et les fondations fondent l'essentiel de leur activité sur cette pratique.

Comme nous l'avons vu précédemment, beaucoup d'institutions font référence aux grands textes internationaux en éthique de la recherche, mais connaissent-il ces textes ? Nous pouvons ici faire le parallèle avec la référence à ces textes dans les protocoles de recherches (Déclaration d'Helsinki ou aux Lignes directrices CIOMS) comme garant de la valeur éthique d'une étude.

Certaines institutions mentionnent la présence d'un comité d'éthique institutionnel, souvent un IRB, qui serait le garant d'une éthique des recherches réalisées par l'institution. Ces comités d'éthique remplissent la fonction de « garde-fou » et lorsque c'est la seule mention à l'éthique de la recherche, l'institution se repose sur cet outil sans dégager de politique spécifique.

La référence à une formation à l'éthique de la recherche est également mentionnée par certains responsables légaux. Ces programmes s'inscrivent souvent dans un processus plus global de programme de protection des personnes comme c'est le cas dans des institutions américaines avec des « *Human research protection program* ». Il est à noter que de par l'origine du registre consulté, à savoir clinicaltrials.gov, la proportion de recherche ayant un responsable légal américain est importante et la manière d'aborder l'éthique de la recherche sous l'angle de la conformité est majoritaire. La consultation d'autres registres pourrait aboutir à des modèles d'aborder l'éthique de la recherche différemment.

Une entreprise privée a choisi une démarche originale en implémentant un « *a Bioethics Framework for Human Biomedical Research* » exposée dans le cadre d'une publication scientifique dans le journal « *Current Medical Research and Opinion* » (50). Les auteurs partent du constat que les textes de référence en éthique de la recherche et de bonnes pratiques de recherche clinique n'adressent pas la question de la responsabilité « bioéthique » du responsable légal. Ils ont choisi d'aborder le problème en présentant 13 principes sous le même format que les lignes directrices CIOMS : l'énoncé du principe, un cadre général puis des commentaires pour expliciter ce principe.

2. Les références aux bénéfices individuels

Les bénéfices pour la collectivité sont plus souvent abordés que les bénéfices individuels comme si l'action de recherche était essentiellement un acte de bienfaisance à l'égard de communautés plutôt que d'individus. Ceci reste toutefois en cohérence si l'on se restreint à l'objectif de la recherche en santé défini par le code de la santé publique à savoir générer des connaissances pour le futur. C'est cette même définition qui apparaît sur le site de l'INSERM « (…) *La recherche clinique comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre et/ou mieux traiter les maladies, ainsi que pour identifier les facteurs de risque potentiels. À terme, elles permettent d'améliorer notre santé* (…) »(51). La notion de temporalité est présente et si l'on s'en tient à cette définition, la recherche n'a pas vocation à apporter des bénéfices directs et immédiats.

Lorsqu'ils sont abordés, les bénéfices individuels sont mis en balance avec les risques ce qui est totalement en cohérence avec les grands textes en éthique de la recherche où cette balance est largement abordée.

3. L'engagement sur les soins auxiliaires

Comme décrit précédemment (cf. § référence aux soins auxiliaires, page 32), la référence aux soins auxiliaires se fait soit :

- par l'accès au traitement ayant montrés des bénéfices (ex. : une fois l'étude terminée)
- avec une nécessité de concertation des acteurs en amont de l'étude
- par le standard de soins à considérer
- par la nécessité d'orienter les patients en cas de mise en évidence d'une pathologie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'accès au traitement ayant montré des bénéfices (souvent après l'étude), est considéré ou non, en fonction des auteurs, comme un soin auxiliaire. Nous l'avons considéré comme tel dans cette étude. Cette notion est majoritairement mentionnée dans les documents institutionnels d'entreprises privées. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ce sont majoritairement elles qui s'engagent dans des recherches afin de tester des médicaments contrairement aux institutions publiques qui pratiquent plus de recherche fondamentale. Une autre hypothèse plus critique pour expliquer cette différence serait que ces entreprises tentent par ces documents d'améliorer leur image de marque suite à de nombreux scandales qui ont touché les industries pharmaceutiques dans des études ayant eu lieu dans des pays à faibles ressources. Cependant, cette notion s'inscrit la plupart du temps dans une possibilité. Une entreprise emploie le terme de « *raisonnablement disponible* » qui peut être bien sûr sujet à interprétation. Comment se fait cette évaluation sachant que les participants à de telles études vivent pour la plupart en dessous du seuil de pauvreté ?

La seconde approche est totalement en phase avec les indications des Lignes directrices CIOMS qui insistent sur l'importance de la consultation entre les différents acteurs en amont des recherches. Cette position a le mérite de conscientiser le problème avec la volonté de le traiter en amont. Cependant, cette approche dédouane l'implication de l'institution en suggérant la possibilité d'apporter des soins auxiliaires sans jamais s'y engager concrètement.

Lorsque la notion de standard de soin est employée dans ces documents, il est précisé que le standard de soin reçu par les participants de l'étude ne peut aller en dessous du standard de soin appliqué localement. C'est également ce qui est recommandé dans les lignes directrices CIOMS.

Seules deux structures s'engagent et soulignent leur volonté d'une implication concrète. De façon intéressante, ces institutions sont des acteurs de la santé publique à l'international, impliquées dans des pathologies comme le VIH et l'hépatite qui sont des pathologies dont la recherche a été largement bousculée par la société civile.

Pour finir, la volonté d'afficher une politique publique en termes de soins auxiliaires ou même de bénéfices individuels pour les participants n'est pas forcément le reflet d'une expérience locale

dans des recherches à environnements à très faibles ressources. Si l'on s'intéresse aux 10 structures responsables des plus grands nombres d'études sur place, seules 4 d'entre elles font référence aux bénéfices individuels et 3 aux soins auxiliaires. Parmi les institutions faisant référence aux soins auxiliaires, 2 sont également des bailleurs de fonds et participent au financement de la recherche, or ces prévisions peuvent être importantes à prendre en compte pour allouer des budgets, si nécessaire.

C. La mise en œuvre des soins auxiliaires dans les protocoles de recherche et ses enjeux éthiques

L'analyse de trois protocoles de recherche a permis d'identifier de façon plus concrète la mise en application ou non des soins auxiliaires lors d'essais cliniques. Lorsque nous faisons la synthèse de l'analyse de ces trois protocoles, il apparaît que des soins auxiliaires sont bel et bien apportés aux participants. Ils ont étés identifiés sous trois formes :

- une reconduction des participants vers les structures de soins locales
- des conseils d'ordre médicaux avec notamment de la prévention
- un suivi post-étude en termes de diagnostic.

Dans le premier protocole analysé, les soins auxiliaires apportés demandent un peu d'organisation de la part des investigateurs, car le recrutement ne se fait pas systématiquement dans une structure de soin. Il est également mentionné que l'équipe prendra la responsabilité d'assurer un accès à la contraception après l'étude soulignant une implication importante de l'équipe de recherche. Le deuxième protocole analysé montre un engagement moins conséquent de la part de l'équipe de recherche dans la mesure où les participants à l'étude sont déjà intégrés dans le système de soin. Le troisième protocole analysé ne mentionne qu'une reconduction des participants vers les systèmes de soins locaux.

Si l'on compare l'implication de chaque responsable légal via son protocole de recherche, elle est inversement proportionnelle à ce qui est affiché dans les documents accessibles publiquement (sur internet). La préoccupation affichée sur les sites internet en termes d'éthique de la recherche ne se traduit donc pas forcément en acte et inversement.

Nous pouvons souligner que les soins auxiliaires apportés aux participants sont en adéquation avec les préconisations des textes référents en éthique de la recherche, ne se situant ni en dessous ni au-delà de celles-ci.

Cependant, la mise en place de soins auxiliaires dans le dernier protocole analysé soulève un enjeu éthique important. Il s'agit d'une étude multicentrique se déroulant dans des pays variés

(réalisée en Afrique du Sud, Namibie, Éthiopie, Gambie et Ouganda) possédant chacun des standards de soins variables. Le soin auxiliaire prévu consiste en l'orientation des participants vers le système de santé local. Or, du fait de la disparité entre les différents sites, les standards de soins locaux seront différents. Dans ce cas, la notion d'équité entre les participants d'une même étude est largement remise en cause. L'engagement pris par l'équipe de recherche est assez peu conséquent, car les participants sont recrutés au niveau des structures de soins et ils n'ont pas intégré dans leur protocole cette possible disparité entre les différents sites de l'étude. La mise en place de soins auxiliaires dans des études multicentriques doit donc être abordée de façon globale sous peine de mettre à mal le principe de justice où tous les participants d'une même recherche sont traités de la même façon, avec une distribution équitable des risques et des bénéfices.

D. Les évolutions des politiques institutionnelles accessibles publiquement jaugées à l'aune d'une étude parue en 2015

Une étude parue en 2015 par le groupe de M. Merrit et intitulée : « *Health researcher's ancillary-care responsibilities in low-resource settings: The landscape of institutional guidance* » aborde également le positionnement institutionnel en terme de soins auxiliaires de structures impliquées dans la recherche en santé au niveau mondial dans des pays à faibles ressources (52). A la différence de notre approche qui s'est uniquement focalisé sur les responsables légaux réalisant concrètement des recherches dans des pays à faibles ressource, l'équipe de M. Merrit, a élargi sa recherche à un large panel d'acteurs institutionnels : responsables légaux, agences de financements, organisations internationales, agences sanitaires…

Les documents analysés dans cet article datent pour la plus récente de février 2013, c'est-à-dire avant l'apparition du terme « soins auxiliaires » dans les lignes directrices CIOMS. En partant de cet article, nous avons souhaité comparer les évolutions des politiques institutionnelles des institutions identifiées dans notre étude et celles mentionnées dans cet article. Sur les 134 institutions que nous avons identifiées dans notre travail, seules 11 avait fait l'objet d'une recherche dans cet article de 2015.

Deux critiques peuvent être émises au sujet de cet article de 2015. La définition des acteurs impliqué dans la recherche au niveau international s'est faite suite à une recherche sur Internet sans vraiment chercher à faire l'inventaire des institutions qui travaillant dans des pays à faibles ressources. Il n'est pas non plus mentionné le positionnement de ces acteurs en termes d'éthique de la recherche, seuls les documents accessibles sur Internet concernant l'éthique au sens large et le positionnement en soins auxiliaires ont étés identifiés. De plus, au moins une erreur a été commise, une organisation

a été classée comme ne faisant pas référence aux soins auxiliaires alors que cette dernière mentionne clairement qu'« (…) *une recherche aboutissant à des diagnostics et à des pronostics sans qu'il y ait prise en charge associée des patients n'est pas éthiquement acceptable (…) ».*

La question est de savoir si, depuis 2016 et l'apparition des termes « soins auxiliaires » dans les lignes directrices CIOMS, les institutions impliquées dans la responsabilité légale de ces recherches ont modifié leurs politiques accessibles publiquement. Des 11 institutions identifiées en commun avec cette étude de 2015, 6 présentaient à l'époque (2015) un document abordant l'éthique au sens large, ce chiffre s'élève actuellement (2019) à 10. Cette augmentation est-elle le reflet d'un accroissement de la place faite à l'éthique dans le monde de la recherche en santé ? Les données sont trop faibles pour pouvoir tirer cette conclusion, mais il est certain que l'éthique de la recherche est devenue incontournable et de plus en plus prise en compte par les bailleurs de fonds tels que la Commission européenne, le NIH ou l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour la France.

Ensuite, 3 de ces institutions identifiées en commun faisaient référence directement ou indirectement à des soins auxiliaires en 2015 contre 5 à l'heure actuelle. Les 3 structures mentionnant les soins auxiliaires les mentionnent toujours actuellement et ont gardé le même positionnement à savoir laisser la possibilité de fournir des soins auxiliaires sans prendre une réelle position. Les deux structures qui ont ajouté ce point éthique à leurs politiques mentionnent le fait d'obtenir une concertation avant l'étude, dont les bénéfices ne doivent pas trop inciter les personnes à participer à l'étude ainsi que l'utilisation des produits dans un but « compassionnel ».

Malgré son caractère confidentiel en éthique de la recherche, il semble que la notion de soins auxiliaire tende à prendre un espace plus important au sein de la discipline.

E. La valeur d'une politique institutionnelle

Les politiques publiques affichées sur les sites Internet ont tout d'abord une fonction de communication et ne reflètent pas forcément ce qui se fait dans la réalité. Comme mis en évidence dans notre étude et décrite par Peirera (53), ces documents ont un format particulier, ce sont des documents fourre-tout dans lesquels se greffent des thématiques d'éthique, de lutte contre la corruption, de transparence, de respects des lois en place. Une fois de plus, le terme éthique n'est pas toujours utilisé à bon escient. Ces politiques sont le fruit d'un mélange de textes internationaux et de prescriptions qui émanent souvent de la direction de l'institution. Le vocabulaire est large, peu précis et laisse une large place à l'interprétation. Les acteurs de la recherche en santé ne dérogent pas à cette règle exemple *« (…) XXX is committed to protecting the health of individuals and the public by actively considering bioethical implications whenever engaging in biomedical research (…) »* ce qui pourrait se

traduire par « *XXX s'engage à protéger la santé des individus et du public en prenant en compte activement les implications bioéthiques de la recherche dans le domaine de la santé* » ce qui ne reflète absolument rien de concret. *« (…) We will conduct our research with integrity and intellectual honesty, and show the greatest care for human or animal subjects (…) »* pouvant se traduire par « *Nous mènerons nos recherches avec intégrité et honnêteté intellectuelle et nous ferons preuve du plus grand soin pour les sujets humains ou animaux* ». À part quelques exceptions, ce type de vocabulaire ne dépend pas de la nature de l'institution, mais se retrouve aussi bien dans des documents rédigés par des institutions publiques, des universités d'état ou des entreprises privées.

Nous l'avons vu lors de notre étude, malgré leur faible implication en tant que responsable légale, les industries pharmaceutiques sont les structures développant proportionnellement le plus de documents de politique institutionnelle accessible publiquement en termes d'éthique de la recherche. Est-ce le reflet d'un exercice d'« *ethic-washing* » afin de soigner l'image de marque, une réaction de multinationales ayant une envergure internationale afin de répondre aux pressions de la société civile (53). L'un des documents analysés explique qu'avec l'essor de la recherche dans des pays à faibles ressources, des critiques apparaissent sur des suspicions d'utiliser les participants de ces pays comme des souris de laboratoire (« *Guinea pig* » dans le texte) en réalisant des recherches éthiquement discutables. Le texte est alors une explication de la philosophie de l'entreprise afin de répondre à ces inquiétudes. Il est à rappeler que les dépenses en termes de marketing des industries pharmaceutiques sont plus importantes qu'en termes de recherche et développement. Il faut également noter qu'une absence de politique publique ne signifie pas une absence de positionnement de l'institution ni une absence d'une certaine philosophie, la seule différence est qu'elle n'est pas publiquement affichée (cf. §. *La mise en œuvre des soins auxiliaires dans les protocoles de recherche*)

Une question reste cependant en suspens, l'affichage et la production de telles politiques institutionnelles ne peut-elle pas malgré tout contribuer à une évolution des pratiques de la même façon que les grands textes d'éthique de la recherche ? Ces textes font partie d'un corpus identifié comme littérature grise (54). Même s'ils n'ont pas de valeur juridique, ils possèdent cependant une valeur symbolique et peuvent aboutir à des changements de pratiques sur le long terme.

F. Les obligations de soins doivent-elles varier en fonction de la nature du responsable légal ?

Pour une pathologie n'ayant pas de lien avec la recherche, le degré de responsabilité des états et des agences sanitaires locales est bien supérieur à celle des promoteurs de la recherche pour assurer

la santé des participants. C'est d'ailleurs ce que préconisent les lignes directrices CIOMS « (…) *En règle générale, il ne convient pas de demander aux chercheurs ou aux promoteurs d'endosser le rôle des systèmes de santé d'un pays* (…) »(6). Si l'on se place dans la théorie de porter secours (« *duty to rescue* »), les équipes de recherche peuvent dans certains cas voir cette responsabilité augmenter du fait que ce sont les seuls acteurs qui sont en capacité de réagir face à ce qu'ils trouvent.

Dans le cas d'un essai clinique, l'objectif est de produire un produit (médicament, outils de diagnostic, objet préventif…) qui améliore la santé des participants, quelle que soit la nature du responsable légal. Cependant, les objectifs secondaires des structures varient et la façon dont elles abordent cette mission également. L'optique est bien différente que l'on soit une institution privée ou publique : la première a pour but un retour sur investissement alors que le deuxième a pour objectif de faire avancer les connaissances pour le bien de la communauté (38).

C'est à partir de cette constatation que Douglas MacKay aborde cette question, non pas pour les soins auxiliaires, mais dans le contexte de standard de soin qu'impose la recherche (dans le cas de bras, contrôle par exemple) (40). Cet auteur considère que les responsabilités des institutions dans les standards de soins qu'elles appliquent lors des études doivent être différentes en fonction du responsable légal. Selon lui, les soins apportés aux participants dépendent de la valeur et de la philosophie du responsable légal. Il sépare ainsi les responsabilités des responsables légaux d'ordre « public » ou privé. Au sein des responsables légaux publics, il fait également une séparation entre les structures qui sont orientées vers la santé au niveau national et au niveau international expliquant qu'une agence nationale devrait se focaliser seulement sur les besoins de ses propres citoyens alors qu'une agence à visée de santé à l'international aurait plus de responsabilités. Cet argument n'est pas valable à notre sens, car la recherche en santé possède un terrain à l'international, le partage de connaissance se fait à l'échelle internationale, les publications scientifiques ou même les marchés des médicaments se font au niveau mondial. En outre, en poussant cette réflexion plus loin, comment alors justifier d'un point de vue éthique que de telles agences publiques comme le NIH par exemple mettent en place des recherches à l'étranger ? Cela revient donc à dire que seules les contraintes pourraient être internationales alors que les bénéfices seraient nationaux. De même, il considère que les acteurs du secteur privé, réalisant cette activité de recherche dans le but de générer un profit, devraient avoir des responsabilités en termes de standard de soins moindres. Leurs obligations éthiques sont moindres et se concentrent seulement sur l'obtention d'un consentement libre et éclairé et sur la protection des participants en termes de risques.

La vision de cet auteur est très libérale et si l'on résonne au contraire en termes de moyens, un acteur du secteur privé devrait avoir des obligations supérieures. En effet, les recettes de l'industrie pharmaceutique sont très conséquentes faisant de ce secteur un des plus lucratifs au monde. En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars de chiffre d'affaires

(environ 826 milliards d'euros), en croissance de 6 % par rapport à 2016 (42). A l'opposé, les systèmes de recherches publiques possèdent des dotations qui n'augmentent pas depuis les 10 dernières années (cf. Evolution des Dépenses en recherche et développement [% du PIB] pour des pays industrialisés depuis 10 ans - Annexe 2). Une grande partie du temps de la recherche est consacrée à chercher et obtenir des financements. Si l'on raisonne en termes de moyens, la responsabilité devrait donc être supérieure pour des institutions privées ayant de larges bénéfices que pour des institutions publiques financées par des programmes nationaux ou des dons d'individuels.

Cependant, que ce soit dans un sens ou dans un autre, une telle vision validerait l'idée d'une absence d'équité entre les participants aux recherches. En effet, les soins axillaires seraient différentiels en fonction de la nature du responsable légal. Pour pallier cela avec une vision un peu utopique, et en conservant l'esprit d'équité préconisée dans la notion de santé globale, pourrait-on imaginer la création d'un fond commun de recherche alimenté par les différents acteurs du secteur en fonction de leurs moyens ?

Conclusion et perspectives

La problématique des soins auxiliaires reste encore confidentielle dans le domaine de l'éthique de la recherche. Une des difficultés à travailler sur cette notion est qu'elle est souvent noyée dans d'autres concepts, dont les bénéfices aux participants, et n'apparaît pas concrètement notamment dans les textes ni dans les protocoles de recherche. Pourtant, cette question soulève des problématiques profondes notamment en termes de responsabilité et de rôle de la recherche dans le domaine de la santé. Elle pose la question de la temporalité entre d'une part l'objectif de la recherche qui se situe dans le long terme, et d'autre part l'objectif du soin à l'échelle individuelle qui se situe dans l'immédiateté.

En dehors des travaux de philosophie morale ou d'établissent de recommandations pour les chercheurs, peu d'études ont interrogé le positionnement des responsables légaux des recherches malgré leur rôle primordial dans cette activité. Même si notre étude n'est pas exhaustive, elle a permis pour la première fois d'obtenir une cartographie des recherches en cours dans des pays où la population possède un faible accès aux soins et d'en identifier les acteurs institutionnels. Cette étude a pu mettre en évidence que la plupart de ces acteurs n'affichent pas publiquement de politiques institutionnelles faisant référence à l'éthique de la recherche. La référence aux soins auxiliaires quant à elle est plus que minoritaire et ne concerne que 6 % des institutions. Cependant, l'analyse de trois protocoles de recherches montre que cette problématique est bien prise en compte dans les études.

Une analyse plus large est en cours afin de répertorier les autres essais cliniques en cours avec la plateforme ICTRP (International Clinical Trials Registry Plateforme) développé par l'OMS. Une analyse plus vaste de tous les protocoles de recherches disponibles sur les registres depuis la naissance de ces registres permettrait d'en voir concrètement l'évolution au fil du temps. Une approche utilisant des méthodes de « texte mining » (permettant l'analyse d'un nombre très large de documents) est indispensable au vu du nombre important de documents.

Enfin, il serait également intéressant d'interroger trois autres acteurs majeurs dans ce champ à savoir les comités d'éthiques, les participants aux études et les institutions sanitaires locales afin d'étudier leur positionnement vis-à-vis de cette problématique.

Liste des principales abréviations

ANR : Agence Nationale de la Recherche

CIOMS : Council for International Organizations of Medical Sciences

FDA : Food and Drug Administration

ICTR : International Clinical Trials Registry Plateforme

IRB : Institutionnal Review Board

NIH : Nationals Instituts of Heath

ONG : Organisations Non Gouvernementales

OMS : Organisation mondiale de la Santé

VIH : Virus d'Immunodéficience Humain

Bibliographie

1. Articles L1121-1 - Code de la Santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006685827&idSectionTA=LEGISCTA000006170998&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080129

2. Chamayou G. Les coprs vils. Ed la découverte. 2014;

3. Commission scientifique des crimes de guerre. Le Code de Nuremberg - 1947. 1947;1947:1.

4. Lemaire F. Les 60 ans du procès des médecins de Nuremberg. Médecine/Sciences. 2011;23(11):1063–8.

5. Beecher HK. Ethics and clinical research. New Engl J Med. 1966;274(24):1354–60.

6. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). 2016 [cited 2018 Feb 14]. Disponible sur: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf

7. Gogognon P, Godard B. La recherche en santé dans les cadres normatifs internationaux et la littérature : état des lieux, enjeux et recommandations. In: Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 25]. p. 117. Disponible sur: http://www.cairn.info/revue-journal-international-de-bioethique-et-d-ethique-des-sciences-2017-1-page-117.htm

8. Morin A L, Pirard V. Les voies de la bioéthique sont-elles « régulables » ? Trait bioéthique. 2018;11–128.

9. Lachenal G. Le médecin qui voulut être roi Médecine coloniale et utopie au Cameroun. Hist Med. 2003;

10. MacFarlane SB, Jacobs M, Kaaya EE. In the name of global health: Trends in academic institutions. J Public Health Policy. 2008;

11. Mclarty D, Alberti KGMM, Unwin N. Tropical medicine should become specialty of "health in developing countries." BMJ. 1996.

12. Koplan JP, Bond TC, Merson MH, Reddy KS, Rodriguez MH, Sewankambo NK, et al. Towards a common definition of global health. Lancet [Internet]. 2009;373(9679):1993–5. Disponible sur:

https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609603329

13. Pratt B, Zion D, Lwin KM, Cheah PY, Nosten F, Loff B. Ancillary Care: From Theory to Practice in International Clinical Research. Public Health Ethics [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2018 Mar 18];6(2):154–69. Disponible sur: https://academic.oup.com/phe/article-lookup/doi/10.1093/phe/pht015

14. Health research - Essential link to equity in development. Oxford Univ Press. 1990;157.

15. Crane JT. Unequal 'Partners'. AIDS, Academia, and the Rise of Global Health. Behemoth. 2010;3(3).

16. Chippaux J. Pratique des essais cliniques en Afrique. IRD Editio. 2004.

17. Grover S, Xu M, Jhingran A, Mahantshetty U, Chuang L, Small W, et al. Clinical trials in low and middle-income countries — Successes and challenges. Gynecol Oncol Reports [Internet]. 2017;19:5–9. Disponible sur: http://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2016.11.007

18. Mbidde E. Bioethics and Local Circumstances. Science (80-) [Internet]. 1998 Jan 9;279(5348):155 LP – 155. Disponible sur: http://science.sciencemag.org/content/279/5348/155.1.abstract

19. Halkoaho A, Pietilä AM, Ebbesen M, Karki S, Kangasniemi M. Cultural aspects related to informed consent in health research: A systematic review. Nursing Ethics. 2016.

20. Béranger A, Bouazza N, De Haut De Sigy A, Foubert-Wenc AC, Davous D, Aerts I, et al. Parents' and children's comprehension and decision in a paediatric early phase oncology trial: A prospective study. Arch Dis Child. 2018;1–6.

21. EKMEKCI PE, ARDA B. Interculturalism and Informed Consent: Respecting Cultural Differences without Breaching Human Rights. Cultura. 2019;14(2):159–72.

22. Angell M. The Ethics of Clinical Research in the Third World. N Engl J Med [Internet]. 1997 Sep 18 [cited 2019 Apr 20];337(12):847–9. Disponible sur: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199709183371209

23. Bloom BR. The highest attainable standard: Ethical issues in AIDS vaccines. Science. 1998.

24. Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains. In 2013. Disponible sur: https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/

25. Richardson HS, Belsky L. The ancillary-care responsibilities of medical researchers. An ethical framework for thinking about the clinical care that researchers owe their subjects. Hastings Cent Rep [Internet]. 2004 Jan 2 [cited 2018 Mar 18];34(1):25–33. Disponible sur: http://www.jstor.org/stable/3528248?origin=crossref

26. Agata Zielinski. L'éthique du care. Etudes (Paris). 2010(413):631–41.

27. Richardson HS. Moral entanglements : the ancillary-care obligations of medical researchers. Oxford University Press; 2012. 253 p.

28. Merritt MW, Taylor HA, Mullany LC. Ancillary care in community-based public health intervention research. Am J Public Health. 2010;100(2):211–6.

29. Richardson HS, Richardson HS. The Moral Basis of the Partial-Entrustment Model. Moral Entanglements. 2013.

30. Dickert N, Wendler D. Ancillary care obligations of medical researchers. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2009 Jul 22 [cited 2018 Mar 18];302(4):424–8. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622821

31. Metz T. Ancillary care obligations in light of an African bioethic: from entrustment to communion. Theor Med Bioeth. 2017;38(2):111–26.

32. L'Europe C de. Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l ' Homme et la. 2009; Disponible sur : https://www.coe.int/fr/web/bioethics/oviedo-convention

33. BIOETHICS NCO. The ethics of research related to healthcare in developing Telephone : Website : Nuff Counc Bioeth. 2004;

34. Campagne G, Chippaux J-P, Garba A. Information et recueil du consentement parental au Niger. Autrepart. 2012;28(4):111.

35. Richards MR, Helmchen LA. Adverse selection and moral hazard in the provision of clinical trial ancillary care. Heal Econ Policy Law. 2013;

36. Richardson HS, Eyal N, Campbell JI, Haberer JE. When Ancillary Care Clashes with Study Aims. N Engl J Med [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2018 Aug 2];377(13):1213–5. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953445

37. Lechopier N, Nicolas. Éthique et justice dans les recherches participatives ancrées dans les communautés. Le cas d'une enquête écosystémique en Amazonie. Éthique publique [Internet]. 2010 Dec 28 [cited 2019 Apr 30];(vol. 12, n° 1):201–23. Disponible sur:

http://journals.openedition.org/ethiquepublique/183

38. Ménard J. Promoteurs institutionnels et industriels : convergences, divergences et complémentarité. adso. 2002;(39):33–8.

39. Belsky L. Medical researchers' ancillary clinical care responsibilities. BMJ. 2004;

40. Mackay D. Standard of care, Institutional Obligations, and Distributive Justice. Bioethics. 2015;29(4):262–73.

41. Rapport mondial de suivi 2017 : la couverture-santé universelle. Organisation Mondial de la Santé et Banque Mondiale. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272598/9789242513554-fre.pdf?ua=1

42. Economie et marché mondiale, Leem. publié le 03 juillet 2018. Disponible sur: https://www.leem.org/marche-mondial.

43. Amiel P. « Déclarations d'Helsinki », appendice électronique de Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice. Belles Lettres, [Internet]. 2011;1. Disponible sur: http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/032-HelsinkiVersions1964-2008.pdf

44. EU Clinical Trials Register, consulté le 30 mars 2019. Disponible sur https://www.clinicaltrialsregister.eu/.

45. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), consultée le 23 mars 2019. Disponible sur https://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html.

46. Lamy C. Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents, HAL Id : dumas-00724030. Sci pharmaceutiques. 2012; Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724030/document

47. Chippaux J. L'Afrique, cobaye de Big Pharma. Le Monde Dipl. 2005;615.

48. Shah S. Médicaments du Nord testés sur les pauvres du Sud. Le Monde Dipl. 2007;638.

49. Gautier L, Sieleunou I, Kalolo A. Deconstructing the notion of "global health research partnerships" across Northern and African contexts. BMC Med Ethics. 2018;19(Suppl 1).

50. Van Campen LE, Therasse DG, Klopfenstein M, Levine RJ. Eli Lilly and Company's bioethics framework for human biomedical research. Curr Med Res Opin. 2015;31(11):2081–93.

51. La recherche clinique, INSERM, consulté le 18 avril 2019. Disponible sur https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique.

52. Krubiner CB, Syed RH, Merritt MW. Health researcher's ancillary-care responsibilities in low-resource settings: The landscape of institutional guidance. IRB Ethics Hum Res. 2015;

53. Pereira B. Chartes et codes de conduite : le paradoxe éthique. La Rev des Sci Gest. 2015;230(2):25.

54. Schöpfel J. Comprendre la littérature grise. I2D – Information, données Doc. 2015;52.

Table des figures

Figure 1 : Cartographie des pays selon leur valeur d'indicateur O.D.D 3.8.1 25

Figure 2 : Répartition des responsables légaux de recherches en cours enregistrées sur le registre *clinicaltrials.gov* et se déroulant dans les pays ayant un index 3.8.1 < 45.....27

Figure 3 : Ventilation du nombre d'études pris en charge par une institution.....28

Figure 4 : Répartition des responsables légaux en fonction de leurs origines.....29

Table des tableaux

Tableau 1 : Répartition des études enregistrées sur le registre *clinicaltrials.gov* 26

Tableau 2 : Analyse des politiques déclarées publiquement 30

Tableau 3 : Tableau résumant le positionnement de responsables légaux sur les soins auxiliaires.....33

Annexes

Annexe 1 : Articles L1121-1 — Code de la Santé publique

Modifié par loi n° 2006-450 du 18 avril 2006 — art. 31 JORF 19 avril 2006

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. Ce protocole précise également les modalités d'information des personnes concernées. Les recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable, rendu dans un délai fixé par voie réglementaire, de l'un des comités de protection des personnes compétent pour le lieu où sont mises en œuvre les recherches. La demande auprès du comité est faite par la personne physique ou morale qui prend l'initiative de ces recherches, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu. Lorsque les recherches portent sur des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 à l'exception des médicaments, et figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le comité de protection des personnes s'assure auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé que les conditions d'utilisation dans les recherches de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante. L'avis défavorable du comité mentionne, le cas échéant, que les recherches ne relèvent pas du présent 2°. Après le commencement des recherches, toute modification substantielle de celles-ci doit obtenir préalablement à leur mise en œuvre un nouvel avis favorable du comité.

La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans la Communauté européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche biomédicale, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, sur un même lieu ou sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

Annexe 2 : Articles L1121-8-1 — Code de la Santé publique

Créé par LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 — art. 1 (V)

Les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches non interventionnelles.

A titre dérogatoire, le comité de protection des personnes peut autoriser une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime à se prêter à des recherches mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1. Cette autorisation est motivée. Elle doit se fonder au moins sur l'une des conditions suivantes :

1° L'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

2° Ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation juridique. Dans ce cas, le risque prévisible doit être nul et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minime.

Annexe 3 : Article L1121-1 — Code de la Santé Publique

Modifié par Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 — art. 1

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 impliquant la personne humaine ».

Il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine :

1° Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

2° Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;

3° Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

La personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu, est dénommée le promoteur. Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union européenne. Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche impliquant la personne humaine, elles désignent une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

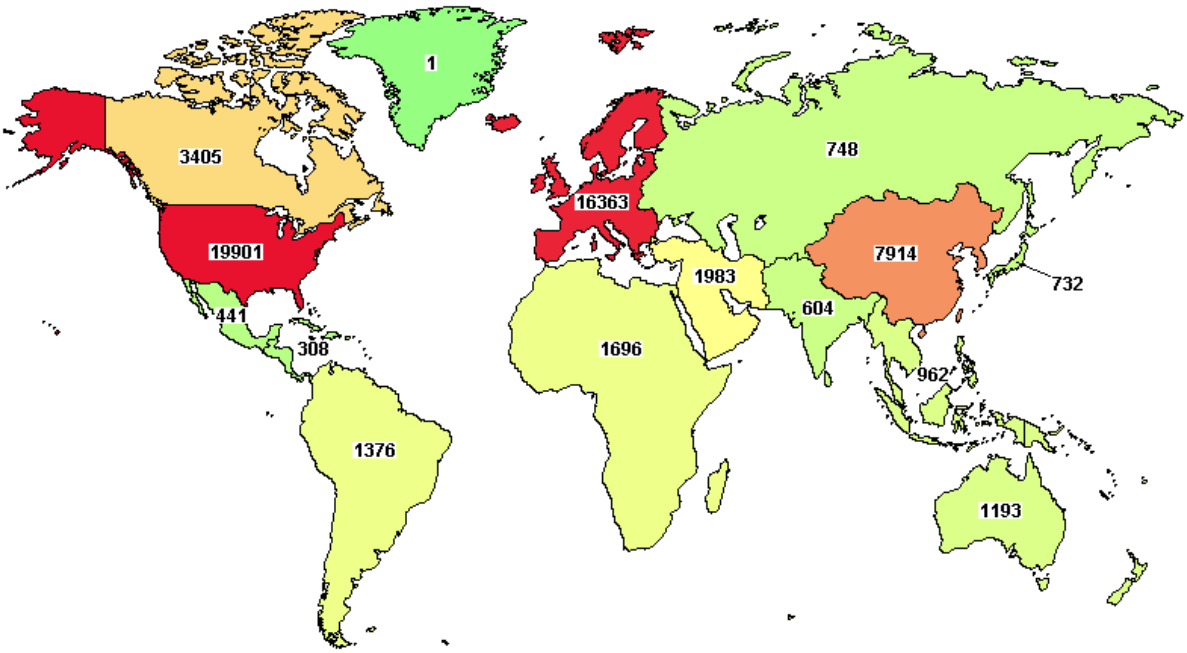
La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs.

Lorsque le promoteur d'une recherche impliquant la personne humaine confie sa réalisation à plusieurs investigateurs sur plusieurs lieux en France, le promoteur désigne parmi les investigateurs un coordonnateur.

Si, sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe, l'investigateur est le responsable de l'équipe et est dénommé investigateur principal.

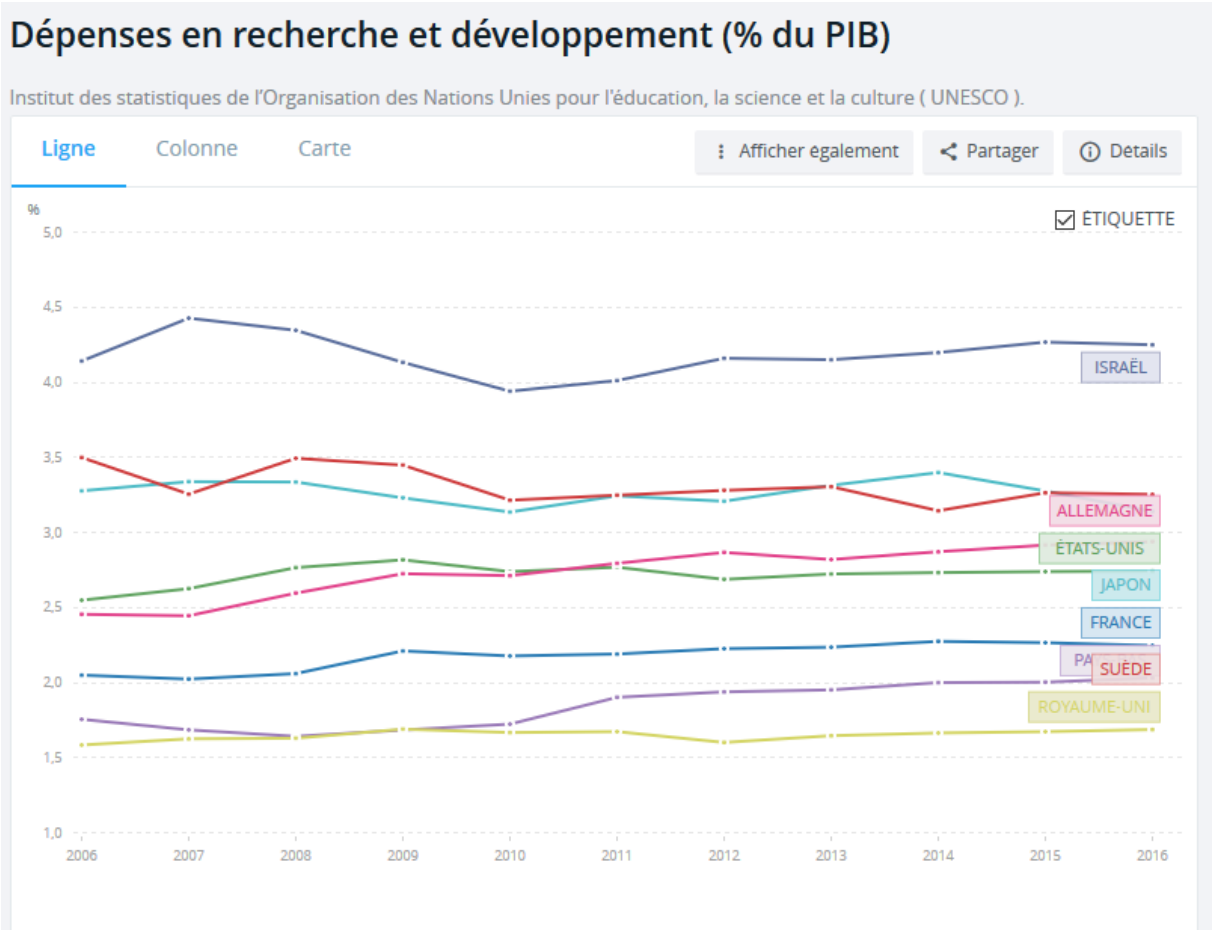
Les dispositions du présent titre, à l'exception de celles mentionnées au chapitre IV, ne sont pas applicables aux essais cliniques de médicaments régis par les dispositions du règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014.

Annexe 4 : Répartition des essais cliniques en cours enregistrés sur le registre clinical.trail.gov arrêtés au 12 février 2019



Source :https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map/click?map.x=1987&map.y=655&recrs=ab&strd_e=02%2F12%2F2019&mapw=2121

Annexe 5 : Evolution sur 10 ans des dépenses en recherche et développement (% du PIB) de pays industrialisés



Source : *https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/GB.XPD.RSDV.GD.ZS?locations=DE-US-FR-IL-JP*