



HAL
open science

État des lieux mondial sur l'inclusion des données raciales dans la recherche clinique : cas spécifique de la France : Quels sont les avantages et inconvénients de la non inclusion de ces données dans les essais ?

Ayinkè Stella Akob

► To cite this version:

Ayinkè Stella Akob. État des lieux mondial sur l'inclusion des données raciales dans la recherche clinique : cas spécifique de la France : Quels sont les avantages et inconvénients de la non inclusion de ces données dans les essais ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04648694

HAL Id: dumas-04648694

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04648694v1>

Submitted on 15 Jul 2024

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITE

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE 2024

N°

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par *Ayinkè Stella, AKOBI*

Présentée et soutenue publiquement le 08 Avril 2024

État des lieux mondial sur l'inclusion des données raciales dans la Recherche Clinique.

Cas spécifique de la France : Quels sont les avantages et inconvénients de la non inclusion de ces données dans les essais ?

Président : Mme Christine Bobin-Dubigeon, Maitre de Conférence en Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mr Jean-François Huon, Pharmacien MCU-PH en Pharmacie Clinique et Santé Publique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membres du jury : Mme Agatha Misiakiewitzc, Pharmacien Responsable Affaires Réglementaires Internationales, Laboratoire Roche

Remerciements

A Madame Christine Bobin-Dubigeon, pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Jean-François Huon, pour m'avoir encadré en tant que directeur de thèse et m'avoir soutenu pendant la rédaction.

A Madame Sofia Braud-Perez, ancienne camarade de classe, aujourd'hui devenue une collègue de référence, d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse au pied levé. Outre le fait que notre amitié soit très forte, c'est aussi pour ton intelligence et ton sérieux que je te fais confiance.

A ma sœur, qui a toujours été là dans les moments importants de ma vie ; je te remercie pour la relecture de cette thèse et pour toute la force que tu me donnes depuis toujours.

A mon frère, merci pour toute la tendresse et le soutien que tu m'apportes au quotidien depuis le Bénin.

A mes parents, je vous remercie infiniment pour toute la motivation et le soutien que vous m'avez apporté pour que je réussisse. En me laissant partir à 18 ans du Bénin en 2011 pour poursuivre mes études à Nantes, vous m'avez fait confiance et m'avez permis de trouver ma voie.

A mon trinôme de toujours, Amélie et Néfert-Candace, d'avoir partagé les bons moments de toutes ces années de pharmacie et de m'avoir soutenu dans les moins bons. Les années d'études que nous avons partagé ont été merveilleuses à vos côtés.

A Céleste, qui me soutient depuis l'alternance et le début de nos expériences professionnelles à Paris dans l'industrie pharmaceutiques ; sans toi je n'aurais pas réussi à faire autant d'heures de revue bibliographique.

Aux copains de Paris qui m'ont énormément soutenue pendant la rédaction, même s'ils n'ont jamais réellement compris ce que je faisais en recherche clinique (Léa, David, Sevinç, Édilène, Lionel, Jonathan, Camille, Ann-Sophie). Merci pour votre patience et surtout votre présence quand ça n'allait pas.

A Julie, Delphine, Capucine et Agatha pour tous vos encouragements réguliers et votre intérêt à mon sujet de thèse au point de régulièrement me diriger vers des sources qui pourraient m'être utiles.

A toutes les personnes qui m'ont permis de relire leurs thèses afin de m'en inspirer.

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

Je dédie cette thèse à ma maman pour tous ses sacrifices, tendres pensées.

Avant-propos

Il est important de noter que les termes « recherche clinique », « études cliniques » ou encore « essais cliniques » ont disparu des textes réglementaires et législatifs actuels au profit de « Recherche Impliquant la Personne Humaine » ou RIPH. Néanmoins, ces termes restent communément employés par les différentes parties prenantes travaillant dans ce secteur (agence de santé, firmes pharmaceutiques, praticiens hospitaliers et de ville ...) dans leur pratique quotidienne. Par simplification, cette thèse conservera l'ensemble de ces termes et utilisera indifféremment les expressions essais cliniques, recherche clinique, études cliniques ou "Recherche impliquant la Personne Humaine".

REMERCIEMENTS	2
AVANT-PROPOS	4
LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES	6
INTRODUCTION	8
A. CONTEXTE DE LA RECHERCHE CLINIQUE	8
B. DEFINITION DES DONNEES RACIALES/ETHNIQUES.....	13
1. <i>Données raciales</i> :.....	13
2. <i>Données ethniques</i> :	13
C. PROBLEMATIQUE : POURQUOI EST-IL IMPORTANT D'INCLURE DES DONNEES ETHNO-RACIALES DANS LA RECHERCHE CLINIQUE ?	14
I.ÉTAT DE L'INCLUSION DES DONNEES RACIALES DANS LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LE MONDE	17
I.1. CAS SPECIFIQUE DES ETATS-UNIS D'AMERIQUE	18
A. HISTORIQUE ET REGLEMENTATION.....	18
B. STATISTIQUES ET TENDANCES.....	22
C. RAISONS DE L'INCLUSION ET DE LA NON INCLUSION.....	29
I.2. CAS SPECIFIQUE DU JAPON	32
A. HISTORIQUE ET REGLEMENTATION.....	32
B. STATISTIQUES ET TENDANCES.....	35
C. RAISONS DE L'INCLUSION ET DE LA NON INCLUSION	38
II.ÉTAT DE L'INCLUSION DES DONNEES RACIALES DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	39
A. LA REGLEMENTATION FRANÇAISE ACTUELLE	39
B. LES AVANTAGES DE LA NON-INCLUSION DES DONNEES RACIALES DANS LA RECHERCHE CLINIQUE EN FRANCE	42
C. LES INCONVENIENTS DE LA NON-INCLUSION DE DONNEES ETHNO-RACIALES EN RECHERCHE CLINIQUE	44
III.DISCUSSION SUR LES IMPLICATIONS DE LA MISE EN PLACE DE DONNEES ETHNO-RACIALES POUR LA RECHERCHE, POUR LA PRATIQUE CLINIQUE ET LES POLITIQUES DE SANTE EN FRANCE	47
CONCLUSION	52
REFERENCES	54
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	60

Liste des abréviations et sigles

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AACR: American Association for Cancer Research

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CTA: Clinical Trials Act

COI: Conflict Of Interest

CPP : Comité de protection des Personnes

CRB: Certified Review Board

CYP: Cytochrome P

DIVERSE: Diversifying Investigations Via Equitable Research Studies for Everyone

EM: Extensive metabolizer

FDA: Food and Drug Administration

FEM: Future Elderly Model

HHS: Health and Human Services

HPV: Human Papilloma Virus

ICH: International Council for Harmonization

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

LGBTQIA+ : lesbienne, gay, bisexuel, transgenre, queer, intersexe, asexuel et pansexuel

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare

NHOPI: Native Hawaiian Or Other Pacific Islander Population

NIH: National Institutes of Health

OMB: Office of Management and Budget

PMDA: Pharmaceutical and Medical Devices Agency

IA/NA : Indien d'Amérique ou natif de l'Alaska

INED : Institut National d'Études Démographiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

Introduction

A. Contexte de la recherche clinique

En France, le développement du médicament est un long processus se déroulant en de nombreuses étapes que l'on peut retrouver sur le schéma ci-dessous :



Figure 1 : Étapes du développement du médicament « tiré de www.ligue-cancer.net (1) »

AMM : Autorisation De Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Dans un premier temps, il est nécessaire de procéder pendant plusieurs mois voire plusieurs années à une phase expérimentale : en laboratoire d'abord, pour étudier les propriétés du médicament, à l'aide de tests biologiques pouvant inclure des tests cellulaires puis des tests chez l'animal. On parle alors de recherche préclinique. Lors de l'évaluation préclinique, les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique (évaluation du mécanisme d'action, de la distribution de la molécule dans les tissus, de la toxicité etc.) qui permettent d'obtenir la première estimation de la dose administrable chez l'humain. Ces données sont obligatoires pour constituer le dossier de commercialisation.

Dans un second temps, ces méthodes ou traitements vont être évalués chez l'Homme dans des conditions rigoureuses de sécurité, de qualité, et d'éthique : c'est la recherche clinique. Les essais cliniques ont pour objectif d'évaluer de nouveaux types de traitement et/ou de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de pouvoir juger de leur efficacité et de leur sécurité par rapport aux traitements actuellement disponibles, sur des volontaires sains ou malades.

Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisées dans les conditions prévues dans le Code de la Santé Publique (Article L1121-1) (2) et sont désignées par les termes "recherche impliquant la personne humaine".

Il résulte de cet article qu'il existe trois catégories de recherches impliquant la personne humaine (RIPH) :

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 minimales, 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.

Ces recherches doivent recevoir un certain nombre d'autorisations avant de débiter. Dans tous les cas, ces études doivent être conduites par un promoteur chargé de leur gestion, de garantir le respect des bonnes pratiques assurant

l'intégrité de l'étude et de s'assurer que le financement est garanti. De plus, elles doivent avoir reçu l'approbation favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP).

S'agissant des recherches de catégorie 1, il faut en outre obtenir :

- Une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) ou le respect d'une méthodologie de référence (MR001) concernant le traitement des données à caractère personnel des personnes impliquées ;
- Une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- La souscription d'une assurance par le promoteur ;
- L'information des personnes impliquées dans la recherche et le recueil de leur consentement écrit, qui est libre, éclairé et révocable à tout moment.

Pour ce qui concerne les recherches de catégorie 2, il y a lieu d'obtenir également :

- Une autorisation de la CNIL ou le respect d'une méthodologie de référence (MR001) concernant le traitement des données à caractère personnel des personnes impliquées ;
- Une information de l'ANSM de l'avis rendu par le CPP sans qu'une autorisation ne soit requise de sa part ;
- La souscription d'une assurance par le promoteur ;
- L'information des personnes impliquées dans la recherche et le recueil de leur consentement exprès, c'est-à-dire oral, qui est libre, éclairé et révocable à tout moment.

Enfin, concernant les recherches de catégorie 3, il est nécessaire de recueillir :

- Une autorisation de la CNIL ou le respect d'une méthodologie de référence (MR001) concernant le traitement des données à caractère personnel des personnes impliquées ;
- Une information de l'ANSM de l'avis rendu par le CPP, sans qu'une autorisation ne soit requise de sa part ;
- L'information des personnes impliquées dans la recherche et le recueil de leur non opposition à l'utilisation des données recueillies.

Au total :

Recherches interventionnelles (Catégorie 1)	Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales (Catégorie 2)	Recherches non interventionnelles (Catégorie 3)
Avis favorable d'un CPP		
Autorisation de l'ANSM	Transmission à l'ANSM de l'avis favorable du CPP	
MR001 ou autorisation CNIL		MR001 ou MR003 ou autorisation CNIL
Souscription d'une assurance par le promoteur nécessaire		Pas d'assurance
Information par l'investigateur		
Informations résumées dans un document remis au participant		
Consentement écrit des participants	Consentement exprès des participants	Non opposition des participants

Tableau 1 : Spécificités des trois catégories de la recherche clinique « tiré de www.sfpt-fr.org (3) »

Cette phase d'expérimentation clinique peut être très longue, en moyenne de 2 à 5 ans. Les différents types d'essais (phase I, II, III) se succéderont ainsi jusqu'à ce que l'ANSM puisse estimer que le traitement à l'essai peut être mis à disposition des patients, et, s'il s'agit de médicament, obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).



LES PHASES SUCCESSIVES DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

	OBJECTIFS	DURÉE	EFFECTIFS	RÉSULTATS
PHASE I	- Sécurité du médicament - Étude du devenir dans l'organisme (PK)	De quelques jours/mois	Volontaires petit nombre	70 % des produits expérimentés franchissent le cap des essais de phase I
PHASE II	- Efficacité du produit - Détermination de la posologie optimale	de quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (de 10 à 40)	Un tiers des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
PHASE III	- Étude du rapport bénéfice/risque - Comparaison (SMR)	1 ou + années	Plusieurs centaines de malades	De 70 à 90 % des médicaments entrant en phase 3 sont retenus pour une demande d'AMM
À l'issue de la phase III, les résultats peuvent être soumis aux Autorités européennes de santé (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)				
PHASE IV	Essais réalisés une fois le médicament commercialisé sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)			
	- Meilleure connaissance du médicament - Évaluation de la tolérance à grande échelle : détecter des effets indésirables très rares non détectés en phase d'essais			

■ Les trois phases d'essais sont des étapes incontournables car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Elles sont complétées d'études dites « post-AMM », car intervenant après la mise sur le marché du médicament, qui évaluent le médicament dans la « vraie vie », c'est-à-dire lorsqu'il est prescrit à grande échelle.

© Leem

Figure 2 : Étapes d'un essai clinique « tiré de www.leem.fr (4) »

Après la mise sur le marché, des études post AMM ou dites « de vie réelle » continuent d'être faites afin d'évaluer les effets des traitements sur la population générale (phase 4).

B. Définition des données raciales/ethniques

Les termes "données raciales" et "données ethniques" font référence à des informations relatives à l'appartenance raciale ou ethnique d'un individu ou d'un groupe de personnes. Voici des définitions générales de ces termes :

1. Données raciales :

Les données raciales font référence à des informations liées à la classification des individus en fonction de caractéristiques physiques, telles que la couleur de peau, la texture des cheveux, les traits faciaux, etc. Le concept de race est souvent utilisé pour catégoriser les personnes en groupes distincts sur la base de caractéristiques génétiques héritées.

Cependant, il convient de noter que le concept de race est social et culturellement construit, et qu'il n'a pas de fondement biologique solide.

2. Données ethniques :

Les données ethniques se réfèrent à des informations relatives à l'appartenance culturelle, sociale et historique d'un individu ou d'un groupe. Elles peuvent inclure des éléments tels que l'origine géographique, la langue, la religion, les traditions culturelles, les pratiques sociales, etc. L'ethnicité est souvent déterminée par des facteurs tels que la culture partagée, l'ascendance commune ou l'identité culturelle.

Il est important de noter que l'utilisation de ces termes dans la recherche et la collecte de données est sujette à des débats et à des considérations éthiques complexes.

Dans le cadre de cette thèse, nous utiliserons le terme de données « ethno-raciales » afin de colliger ces deux termes et de simplifier la rédaction.

C. Problématique : Pourquoi est-il important d'inclure des données ethno-raciales dans la recherche clinique ?

Il est important de rappeler que l'objectif principal de la recherche clinique reste d'apporter à la population générale, lorsqu'elle est atteinte de la pathologie à l'étude, une solution thérapeutique adéquate et efficace. De ce fait, la représentativité de l'échantillon utilisé dans les essais cliniques est primordiale pour pouvoir observer dans la vie réelle des résultats similaires aux résultats observés suite aux essais.

Ma question est : est-ce le cas aujourd'hui ?

En effet, selon un rapport des académies des sciences américaines intitulé « *Improving representation in clinical trials and research. Building research equity for women and underrepresented patients* » publié en mai 2022, qui peut se traduire par « *Améliorer la représentation dans les essais cliniques et la recherche. Renforcer l'équité en recherche pour les femmes et les patients sous-représentés* », une grande partie de la population américaine, peu ou pas représentée dans les essais cliniques ne serait, par conséquent, pas en mesure de bénéficier des progrès cliniques (5).

Ainsi, il est à noter que plusieurs groupes d'individus subissent les conséquences de ce défaut de représentation à savoir :

- Les femmes caucasiennes pour lesquelles des progrès ont été observés en termes de représentation ;
- Les populations minoritaires des États-Unis à savoir Asiatiques, Noirs, Latinos Américains, et les indigènes Américains/Natifs d'Alaska essentiellement.

Et dans une moindre mesure :

- Les femmes enceintes ou allaitantes ;
- Les personnes souffrant de handicap ;
- Les personnes LGBTQIA+ (lesbienne, gay, bisexuel, transgenre, queer, intersexe, asexuel et pansexuel).

Il en résulte que le manque de représentation de ces populations ou groupe d'individus ne permet pas de généraliser les résultats des essais à population américaine dans son ensemble.

En ce qui concerne les femmes enceintes/allaitantes, l'une des principales raisons du manque d'essais les concernant est le risque pour leur santé et celle de leur progéniture. Bien que pendant la grossesse et l'allaitement, plus de 90 % de ces personnes prennent au moins un médicament, soit pour traiter des complications liées à la grossesse, soit pour traiter des problèmes médicaux persistants (6), les femmes enceintes sont encore largement exclues des essais cliniques au-delà des évaluations précliniques de sécurité(7). Outre les problèmes de sécurité, les changements physiologiques qui surviennent pendant la grossesse et pendant l'allaitement peuvent affecter le métabolisme des médicaments, entraînant une complexité accrue dans un essai clinique.

En revanche, pour les minorités ethniques, c'est plus complexe. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte : les catégories raciales sont socialement construites et n'ont pas de fondement biologique ; certains facteurs génétiques pouvant entraîner une hétérogénéité de la réponse aux médicaments peuvent

être plus fréquents dans certaines populations ancestrales, ce qui peut être associé à une race et une origine ethnique, comme c'est le cas pour les classes de médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, comme les anticoagulants ou l'éfavirenz (8,9) ; les facteurs non génétiques peuvent affecter chaque population différemment et sont également sujets à des effets épigénétiques qui peuvent varier selon les populations. Tous ces facteurs nécessiteraient des analyses complexes et nuancées avec des mesures détaillées et de haute qualité sur les facteurs génétiques et non génétiques, ainsi qu'une interprétation des données spécifiques à la population dans les essais cliniques. Cette complexité importante représente un frein à leur inclusion dans les essais. Il en résulte que le manque de représentation de ces populations ne permet pas de généraliser les résultats à la population américaine.

Le problème est encore plus complexe en France et dans la plupart des pays européens car la race/l'ethnie ne sont pas des variables collectées dans les essais. La collecte de données ethno-raciales peut soulever des préoccupations en matière de respect de la vie privée, de stigmatisation, de discrimination et de protection des droits individuels. Par conséquent, leur utilisation est rigoureusement encadrée par des lois (Loi Informatique et Libertés (10), réglementations (Décision n°2007-557 DC du 15 novembre 2007 (11) et protocoles éthiques.

Pour rappel, la stratification des essais se fait déjà sur des critères tels que l'âge, le sexe, d'autres facteurs de risques identifiés dans la pathologie à l'essai. Dans certaines pathologies, les origines ethno-raciales sont identifiées comme facteurs de risques ou de protection (par exemple le cancer de la prostate, le cancer du poumon)(12–14).

Nous allons dans un premier temps faire un état des lieux sur la situation actuelle concernant l'inclusion des données raciales dans les essais cliniques. Ensuite nous discuterons de la situation en France, en identifiant les avantages et les inconvénients à cette collecte de données ethno-raciales. Pour finir, nous proposerons des axes d'amélioration pour le futur, dans une optique d'inclusion de ces données à la recherche clinique en France.

I. État de l'inclusion des données raciales dans la Recherche Clinique dans le monde

Faire un état des lieux mondial exhaustif à ce sujet est quasi impossible. Aussi, nous avons choisi de nous focaliser sur deux entités diamétralement opposées d'un point de vue démographique. Nous avons d'un côté la population américaine, multiraciale et ethnique depuis des décennies, au sein de laquelle les informations ethno-raciales sont récupérées de façon routinière. De l'autre, le Japon, un pays d'Asie du Nord-Est avec une population très homogène. L'étude comparative de ces deux marchés très opposés permettrait d'appréhender de manière plus large et plus complète la question et ainsi mettre en exergue la nécessité d'obtenir des données ethno-raciales dans la recherche clinique.

I.1. Cas spécifique des Etats-Unis d'Amérique

A. Historique et réglementation

En m'intéressant à la question des données raciales dans la recherche clinique, objet de la présente thèse, je constate que la majorité des résultats documentés proviennent des Etats-Unis. En effet, une simple recherche sur le site de référence PubMed avec les mots clés « *Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials* » ou « *Populations raciales et ethniques sous-représentées dans les essais cliniques* » donne accès à 243 articles. Ce nombre se réduit drastiquement et passe à six lorsque que cette recherche porte sur l'Europe et se réduit encore lorsque ladite recherche porte sur la France pour ne se limiter qu'à un unique article datant d'Octobre 2018 et intitulé : « *Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minorities in Contemporary Heart Failure Clinical Trials: A Systematic Review* » qui peut se traduire par « *La participation de patients plus âgés, de femmes et de minorités raciales et ethniques dans les essais cliniques contemporains sur l'insuffisance cardiaque : une revue systématique* » qui est une revue de la littérature scientifique mondiale et non basée sur des résultats uniquement français. Cette constatation ainsi faite, il m'a semblé plus opportun de me focaliser sur la réglementation applicable à ce jour aux Etats-Unis pour mieux comprendre pourquoi ces données étaient si facilement accessibles et récoltables.

La question de l'intégration de données ethno-raciales dans la recherche clinique aux USA n'est pas récente. De nombreuses réglementations et directives

existent depuis une trentaine d'années, que l'on peut classer selon les organismes les ayant rédigés (12) :

- **Les rapports et législations de la « Health and Human Services » (HHS) :**
 - *Policy Statement on Inclusion of Race and Ethnicity in DHHS Data Collection Activities* (Octobre **1997**) (13) qui impose la collecte et la déclaration des groupes raciaux et ethniques dans toutes les activités de collecte de données du HHS ;
 - *Improving the Collection and Use of Racial and Ethnic Data in HHS* (Décembre **1999**) (14), un rapport qui regroupe 10 recommandations du Ministère de la Santé visant à améliorer la qualité et la collecte des données raciales et ethniques ;
 - *US Department of HHS implementation guidance on data collections standards for race, ethnicity, sex, primary language, and disability status* (Octobre **2011**) (15) qui fournit un ensemble de normes uniformes de collecte de données raciales et ethniques pour les enquêtes menées ou parrainées par le HHS.

- **Les politiques de santé, rapports et ressources de la « National Institute of Health » (NIH)**
 - *NIH policy on reporting race and ethnicity data : Subjects in clinical research* (Août **2001**) (16), document qui fournit des conseils et des instructions supplémentaires pour l'utilisation des normes minimales de l'OMB révisées pour la conservation, la collecte et la présentation des données sur la race (5 catégories raciales identifiées) et l'origine ethnique (deux catégories ethniques identifiées) ;
 - *NIH Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research* (Octobre **2001**) (17), qui sont des directives garantissant

que toutes les recherches cliniques financées par les NIH seront menées de manière à obtenir des informations sur les individus des deux sexes et sur divers groupes raciaux et ethniques ;

- *Use of new inclusion management system required as of October 17, 2014 (Octobre 2014) (18)*, qui explicite l'utilisation d'un nouveau système de gestion de l'inclusion des données sur le sexe/genre, la race et l'origine ethnique.

- **Les réglementations, rapports et législation de la « Food and Drug Administration » (FDA)**

- *FDA Report Collection, Analysis, and Availability of Demographic Subgroup Data for FDA-Approved Medical Products (Août 2013) (19)*, un rapport qui explicite les outils pour assurer la soumission des informations démographiques ; l'étendue des analyses de sous-ensembles démographiques et aussi les étapes de la communication des informations sur les sous-groupes démographiques au public ;

- *FDA Action Plan To Enhance The Collection and Availability of Demographic Subgroup Data (Août 2014) (20)*, plan d'action sur 3 axes pour améliorer la collecte et la disponibilité des données démographiques des sous-groupes ethno-raciaux.

- **Les directives de la FDA pour les Industriels**

- *Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials (Septembre 2005) (12)*, guide qui fournit les recommandations de la FDA pour collecter et rapporter des données sur la race et l'origine ethnique pour la soumission des essais cliniques ;

- *Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling* (Janvier **2013**)(21), directives destinées à aider l'industrie pharmaceutique et les autres chercheurs engagés dans le développement de nouveaux médicaments à évaluer la manière dont les variations du génome humain, pourraient affecter la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamique (PD), l'efficacité ou la sécurité d'un médicament ;
 - *Draft Guidance : Evaluation and Reporting of Age, Race, and Ethnicity Data in Medical Device Clinical Studies* (Juin **2016**) (22), qui fournit des recommandations pour l'évaluation et la communication des données spécifiques à l'âge, à la race et à l'origine ethnique dans les études cliniques sur les dispositifs médicaux.
- **Les directives de l'International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**
- *ICH, E5 Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Data* (Février **1998**) (23), qui a pour objectif de fournir un cadre d'évaluation de l'influence des facteurs ethniques dans les études cliniques.

Plus récemment, en août 2021, les sénateurs américains Bob Menendez (Démocrate) et Tim Scott (Républicain) ont introduit une législation bipartite pour améliorer l'accès et la diversité des essais cliniques. Cette loi nommée DIVERSE, acronyme pour « *Diversifying Investigations Via Equitable Research Studies for Everyone* » c'est-à-dire « *Diversifier les investigations via des études équitables pour tous* » (24) a pour objectif de permettre au Département américain de la Santé et des Services sociaux (HHS) d'accorder des subventions ou de conclure des accords contractuels pour soutenir l'éducation, la

sensibilisation et le recrutement pour des essais cliniques sur des maladies ayant un impact disproportionné sur des populations sous-représentées.

Aussi depuis mai 2022, un projet de loi a été soumis par les législateurs au Congrès. Le projet de loi H.R. 7845 (25) obligerait les chercheurs à soumettre des « *objectifs clairs et mesurables* » dans leurs demandes de subvention d'essais cliniques en prenant en compte, dans leur recrutement des participants, leur ethnie, leur âge et leur sexe en corrélation avec la représentation statistique générale des catégories de personnes atteintes par les pathologies étudiées et/ou de la population générale des États-Unis. Le projet de loi s'applique déjà aux essais cliniques financés par le NIH qui s'engage donc désormais à garantir l'inclusion des femmes et des groupes minoritaires dans toutes les recherches cliniques financées par les NIH de manière pertinente pour la question scientifique de l'étude. L'objectif principal de cette loi est de s'assurer que les résultats de la recherche puissent être généralisés à l'ensemble de la population. En outre, la loi va plus loin et impose que les essais cliniques soient conçus pour fournir des informations sur les différences selon le sexe/genre, la race et/ou l'origine ethnique.

Le cadre législatif et juridique actuel aux États-Unis est donc tout à fait propice aux démarches d'inclusion des données ethno/raiales dans la recherche clinique.

B. Statistiques et tendances

Ainsi qu'évoqué ci-dessus, du fait de l'environnement législatif en place, de nombreuses revues et évaluations sont réalisées sur les statistiques et tendances visant les différents groupes ethno-raciaux aux États-Unis.

Ainsi, une revue de la FDA sur les traitements mis sur le marché entre 2008 et 2013 a mis en évidence le fait qu'environ un cinquième de ces nouveaux traitements présentaient des différences d'exposition et/ou de réponse selon les groupes raciaux/ethniques (26). Par exemple, les différences raciales dans la structure et la physiologie de la peau peuvent affecter la réponse aux produits dermatologiques appliqués localement (27). Il a aussi été démontré que les taux de mortalité des patients dialysés diffèrent selon la race et le groupe ethnique : le risque de mortalité est le plus faible chez les Hispaniques, intermédiaire chez les Noirs non hispaniques et le plus élevé chez les Blancs non hispaniques pour tous les groupes d'âge, à l'exception du groupe des 18 à 30 ans, où le taux de mortalité ajusté des Noirs non hispaniques dépasse le taux de mortalité ajusté des Blancs non hispaniques (28). Plusieurs études ont également montré que les personnes noires répondent moins bien à plusieurs classes d'agents antihypertenseurs (bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (29,30). Pour le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), une enzyme qui métabolise les médicaments appartenant à diverses classes thérapeutiques telles que les antidépresseurs, les antipsychotiques et les bêtabloquants, la fréquence des métaboliseurs lents est plus élevée chez les Blancs (7 à 10 %) et chez les Noirs ou les Afro-Américains (3 à 8 %) que chez les personnes d'origine asiatique (31). L'incidence de la nécrolyse épidermique toxique du syndrome de Stevens-Johnson induite par l'anticonvulsivant carbamazépine a montré une forte association avec le HLA-B*1502 (31), un allèle très répandu dans les populations asiatiques (en particulier chinoises) par rapport aux populations non-asiatiques(32,33)

Un autre rapport de 2022, de l'Association Américaine de la Recherche dans le cancer (*American Association for Cancer Research : AACR*) (32) met en évidence de nombreuses disparités. Dans ce rapport les catégories raciales et ethniques utilisées sont les mêmes que celles de la directive de politique statistique n° 15

du Bureau de la gestion et du budget (OMB), utilisées dans les statistiques fédérales et les rapports administratifs (34) :

- Indien d'Amérique ou natif de l'Alaska (IA/NA) : Personne ayant des origines dans l'un des peuples originaires d'Amérique du Nord et du Sud (y compris l'Amérique centrale) et qui entretient une affiliation tribale ou un attachement communautaire ;
- Asiatique : Personne originaire de l'un des peuples originaires de l'Extrême-Orient, de l'Asie du Sud-Est ou du sous-continent indien, notamment du Cambodge, de la Chine, de l'Inde, du Japon, de la Corée, de la Malaisie, du Pakistan, des îles Philippines, de la Thaïlande et du Vietnam ;
- Noir ou afro-américain : Personne ayant des origines dans l'un des groupes raciaux Noirs d'Afrique et de la diaspora africaine ;
- Hispanique ou Latino : Personne de culture ou d'origine cubaine, mexicaine, portoricaine, sud-américaine ou centrale, ou d'une autre culture ou origine espagnole, quelle que soit sa race ;
- Originaire d'Hawaï ou autre insulaire du Pacifique (NHOPI) : Personne ayant des origines parmi les peuples originaires d'Hawaï, de Guam, de Samoa ou d'autres îles du Pacifique ;
- Blanc : Personne ayant des origines parmi les peuples originaires d'Europe, du Moyen-Orient ou d'Afrique du Nord.

De tous les cancers communs de la population américaine, le cancer du poumon est la principale cause de décès liés au cancer dans la population asiatique. De plus, il a été rapporté que les personnes d'origine asiatique et en particulier les femmes sans antécédent de tabagisme, auraient un risque particulièrement plus élevé de développer un cancer du poumon, parmi les non-fumeurs.

Ce rapport indique également que la population noire aux Etats-Unis aurait connu la plus forte baisse de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 2013 et 2018 (tous cancers confondus) par rapport à tout autre groupe racial de la population américaine. Malgré ces progrès récents, les personnes noires continuent d'être atteintes de façon disproportionnée du cancer. En effet, par rapport aux hommes blancs, l'incidence du cancer (tous types confondus) chez les hommes Noirs est de 6 % plus élevée et la mortalité par cancer est de 19 % plus élevée. Cette disparité est encore plus notable chez les femmes noires qui ont une incidence de cancer inférieure de 8 % à celle des femmes blanches, mais une mortalité par cancer 12 % plus élevée. Parmi les types spécifiques de cancer, les cancers de l'estomac et de la prostate ainsi que le myélome multiple présentent les plus grandes disparités raciales en termes d'incidence et de mortalité, avec des taux de mortalité plus de deux fois plus élevés chez les Noirs que chez les Blancs.

Quand on s'intéresse aux populations IA/NA, comparativement aux Blancs, elles présentaient des taux d'incidence plus élevés entre 2014 et 2018 pour les cancers pulmonaire, colorectal, du rein, du foie, de l'estomac et du col de l'utérus causé par des agents infectieux. Les personnes IA/NA ont l'incidence de cancer du foie la plus élevée de tous les principaux groupes raciaux ou ethniques aux États-Unis (35). L'incidence du cancer du foie (période de données de 5 ans la plus récente : 2014-2018) et la mortalité (période de données de 5 ans la plus récente : 2015-2019) étaient presque le double dans la population amérindienne par rapport aux individus blancs (36). Cela est probablement dû en grande partie à la prévalence plus élevée de facteurs de risque dans la population IA/AN, tels

que l'infection chronique par le virus de l'hépatite C(VHC), l'obésité, le diabète et le tabagisme (35).

Dans l'ensemble, les individus hispaniques sont moins susceptibles de recevoir un diagnostic de cancer que les individus blancs non-hispaniques, mais ont une incidence plus élevée de types de cancer spécifiques. Bien que la population hispanique présente des taux plus faibles de cancers du sein, colorectal, du poumon et de la prostate, on observe des taux plus élevés de cancer de la vésicule biliaire ainsi que de cancers du foie, de l'estomac et du col de l'utérus aussi bien en termes d'incidence que de mortalité (35). En effet, les hommes et les femmes hispaniques ont presque le double des taux d'incidence et de mortalité des cancers du foie et de l'estomac par rapport aux hommes et aux femmes blanches non-hispaniques, tandis que les femmes hispaniques ont un risque environ 47 % plus élevé d'incidence du cancer du col de l'utérus et un risque de décès 20 % plus élevé que les femmes blanches non-hispaniques. (36,37)

En ce qui concerne les population NHOPI, les données sont très peu nombreuses car ils ne représentent que 0,2 % de la population Américaine, subdivisée en 25 sous-groupes divers. L'incidence globale du cancer en 2019 était inférieure de 40 % dans la population NHOPI par rapport à la population blanche non-hispanique (38). Mais lorsque l'on se focalise sur la population native d'Hawaï, Les hommes autochtones présentaient l'incidence la plus faible mais la mortalité la plus élevée par cancer de la prostate, tandis que l'incidence et la mortalité du cancer du sein étaient les plus élevées chez les femmes par rapport à tout autre groupe ethno-racial. Ces femmes natives d'Hawaï présentaient également la mortalité la plus élevée due au myélome multiple par rapport à tout autre groupe

racial ou ethnique de l'État (39). Bien qu'Hawaï ait l'un des taux de cancer du poumon les plus bas des États-Unis entre 2012 et 2016, l'incidence du cancer du poumon était la plus élevée chez les hommes et les femmes autochtones d'Hawaï, et la mortalité par cancer du poumon était la plus élevée chez les femmes autochtones d'Hawaï par rapport aux autres groupes de population de l'État (39). Un autre type de cancer présentant le taux de mortalité le plus élevé chez les hommes autochtones d'Hawaï est le cancer du foie et des voies biliaires intra-hépatiques, par rapport aux hommes d'autres groupes de population de l'État (39).

Ces différences épidémiologiques identifiées, pour expliciter les disparités en oncologie en fonction de l'origine ethno-raciale, peuvent s'expliquer par différents facteurs soit des facteurs socio-économiques, soit culturels tels que :

- Le mode de vie délétère (l'obésité, la malnutrition, la sédentarité, le tabagisme) : de nombreuses données indiquent que l'association entre l'obésité et le risque de cancer peut varier selon les différents groupes raciaux et ethniques (40,41). Bien que les adultes Noirs fument à des niveaux comparables à ceux des adultes Blancs, les taux de morbidité et de mortalité par cancer liés au tabac sont disproportionnellement plus élevés parmi cette population (42). Selon un rapport récent, même à des niveaux d'intensité de tabagisme relativement faibles, les adultes Noirs et natifs hawaïens qui fument ont un risque significativement plus élevé de cancer du poumon que les Américains d'origine japonaise, hispanique et blancs (43).
- L'accès aux soins plus restreint comme par exemple l'accès au dépistage précoce avec des taux plus faibles de dépistage précoce du cancer nettement inférieurs chez les personnes issues de minorités

raciales/ethniques par rapport aux individus blancs (44). En outre, les modèles de dépistage varient selon les types de cancer et/ou les tests de dépistage parmi les minorités raciales et ethniques et d'autres populations médicalement mal desservies (45). Des obstacles tels que le manque d'accès à l'assurance maladie, le faible niveau de connaissances en matière de santé et la mauvaise communication entre les patients et les prestataires contribuent aux faibles taux de dépistage chez les adultes issus de minorités (44).

- L'exposition à des agents infectieux : à l'échelle mondiale, on estime que 13 % de tous les cas de cancer en 2018 étaient attribuables à des infections pathogènes, avec plus de 90 % de ces cas attribuables à quatre agents pathogènes : le HPV, le VHB, le VHC et *Helicobacter pylori* (46,47). En ce qui concerne *H. pylori*, bactérie identifiée comme cause du cancer gastrique, sa prévalence est deux à trois fois plus élevée chez les Mexicains américains et les Noirs que chez les Blancs (48), ce qui peut contribuer aux taux plus élevés de cancer gastrique dans ces populations. L'infection chronique par le VHB ou le VHC est le facteur de risque le plus important de cancer du foie et représente la plupart des cas de cancer du foie chez les Hispaniques aux États-Unis (49). Selon une étude récente, plus de 50 % des adultes hispaniques américains nés à l'étranger ne connaissent pas le HPV et le vaccin préventif (50).
- Le lieu de résidence pauvre et /ou rural : par exemple, dans le Sud de la Floride entre 2005 et 2017, les patients vivant dans des quartiers à faible revenu, avec des proportions plus élevées de personnes Noires et hispaniques, avaient un risque de mortalité liée au cancer du sein deux fois plus important par rapport aux personnes vivant dans des quartiers blancs non hispaniques à revenus élevés (51). Aussi les femmes résidant dans les quartiers les plus défavorisés de la ville de New York étaient 73 % plus

susceptibles de développer un cancer du col de l'utérus que celles des quartiers habités par une population plus aisée (52).

Force est de constater, au regard de ce qui précède, une grande variété dans la documentation existant en la matière aux Etats-Unis, et traduisant les différences statistiques aussi bien en termes d'incidence, de mortalité que de survie qui existent, en fonction des origines ethno-raciales aux États-Unis.

C. Raisons de l'inclusion et de la non inclusion

Au regard du cadre législatif en place, ainsi que des banques de données ethno-raciales existant depuis des années, il est évident que le point de vue américain est en faveur de l'inclusion des données ethno-raciales et de tout autre attribut spécifique aux individus pouvant être à l'origine de réponses différentes aux traitements à l'étude.

En plus du cadre législatif et des spécificités ethniques sus-citées, d'autres points sont en faveur d'une inclusion des données ethno-raciales dans la recherche clinique.

Toujours d'après le rapport des académies des sciences américaines intitulé « *Improving representation in clinical trials and research. Building research equity for women and underrepresented patients* » publié en mai 2022, le manque de représentation serait à l'origine d'une perte importante de moyens financiers. Le comité utilise un modèle dit FEM (Future Elderly Model) se basant sur une cohorte représentative de la population américaine, suivie sur une longue période, en générant des « instantanés » de leur santé générale, de leur état fonctionnel et de leurs dépenses médicales (5). La santé générale est mesurée sur la base d'un ensemble de maladies chroniques autodéclarées telles que le diabète, l'hypertension, les maladies cardiaques, le cancer et d'autres affections. À chacun de ces points temporels, l'état de santé général et l'état

fonctionnel d'une personne sont traduits en une année de vie ajustée en fonction de l'incapacité et se voient attribuer une valeur monétaire (150 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de l'incapacité). De cette manière, le modèle reflète à la fois la durée de vie d'une personne et les années de vie sans incapacité qu'elle connaîtra au cours de sa vie. L'hypothèse est que les disparités selon trois critères de jugement auraient pu être atténuées si les essais cliniques avaient été plus inclusifs : la durée de vie (mesurée par l'espérance de vie), la qualité de vie (mesurée par la vie sans incapacité) et la vie professionnelle (mesurée par les années de vie active). Le comité a ensuite examiné les avantages potentiels de la réduction des disparités dans trois maladies chroniques clés : le diabète, les maladies cardiaques et l'hypertension.

Les conclusions suggèrent que même des réductions modestes des disparités en matière de santé résultant d'une meilleure représentation dans les essais cliniques pour le diabète et les maladies cardiaques entraîneraient des milliards de dollars d'économies pour la société américaine, estimés à plus de 40 milliards de dollars pour le diabète et de plus de 60 milliards de dollars pour les maladies cardiaques seulement. Cela est dû en grande partie à l'espérance de vie plus courte des populations noires et hispaniques atteintes de ces maladies (53,54).

Il est en outre important de rappeler que l'obtention des données ethno-raciales aux États-Unis fait partie intégrante de leur histoire car elle prend naissance dans des pratiques discriminatoires et divisives.

Initialement le recensement était la première source documentée de données ethno-raciales aux États-Unis : en effet depuis 1790, tous les recensements américains comportent au moins une question sur l'identité raciale. Ces données étaient collectées par le Service des Statistiques Démographiques (Vital Statistics Office) via les certificats de naissance, de décès et de mariage. Très vite cet outil statistique a eu pour utilité de permettre de contrôler le taux de « mélange racial » de la population américaine, une volonté d'ailleurs qualifiée de « mixophobe » par le philosophe français Taguieff en 1987. Même si de nos jours ces données sont utilisées afin de supporter les politiques antidiscriminatoires, il était important de le rappeler.

Il n'y a pas de données documentées, selon mes recherches, soutenant la thèse d'une non inclusion de ces données dans la recherche clinique.

On peut cependant s'intéresser au scandale de l'étude Tuskegee qui a eu lieu au début du XXe siècle. En 1932, le service de santé publique des États-Unis lance une recherche ambitieuse sur la syphilis, une maladie sexuellement transmissible à l'origine de paralysies, de démence et de crises cardiaques. Les traitements disponibles à l'époque sont coûteux, douloureux, aléatoires et pouvant conduire à la mort. Les médecins fédéraux ont donc enrôlé plus de 600 patients Noirs, majoritairement analphabètes, afin d'évaluer les effets de la syphilis non traitée.

Sur ce panel de 600 personnes, 200 personnes non atteintes ont servi de groupe témoin et les 400 autres malades ont fait l'objet de cette étude qui devait initialement durer 6 à 12 mois mais qui ne s'est terminée qu'à la fin de l'année 1972, soit 40 ans plus tard.

La polémique sur cette étude est due notamment à :

- Le défaut d'information manifeste du panel étudié : En effet, les Noirs, de condition modeste et atteints de la maladie n'avaient jamais été informés de leur état de santé et croyaient souffrir du « *bad blood* » [une expression utilisée pour désigner différentes maladies, dont la syphilis ou encore l'anémie]. Ils étaient ignorants du protocole de recherche les concernant et croyaient d'ailleurs bénéficier d'un traitement de faveur, puisque dans le cadre de l'étude, ils recevaient des repas chauds et bénéficiaient d'« examens médicaux » gratuits, ainsi que d'une concession gratuite pour leur enterrement (en échange du droit de pratiquer une autopsie sur les cadavres). Précision étant ici faite que les « traitements » qu'ils recevraient étaient en réalité des placébos ;
- L'absence d'utilisation de la pénicilline en guise de traitement : il y a lieu de rappeler le contexte historique dans lequel des chercheurs d'Oxford découvrent en 1942 les usages thérapeutiques de la pénicilline, laquelle est immédiatement utilisée, notamment pour soigner les blessés de la Seconde Guerre mondiale. En 1947, la pénicilline devient le traitement standard pour soigner la syphilis.

Cependant, les médecins de Tuskegee n'informent pas leurs patients de cette découverte ni de la possibilité d'utiliser ce traitement et conservent le même

protocole de recherche jusqu'à la révélation du scandale dans la presse en 1972.

Sur les 400 participants, 28 personnes décèdent directement de la syphilis, 100 personnes de complications liées à la maladie, 40 épouses ou compagnes ont été infectées, et 19 enfants sont nés avec la syphilis congénitale. Le Président Bill Clinton a d'ailleurs présenté des excuses au nom de la Nation le 16 Mai 1997.

Dans la culture américaine, Tuskegee est devenu synonyme de « science raciste et meurtrière » et a laissé une méfiance durable au sein de la population afro-américaine du pays à l'égard de la participation aux essais cliniques.

Cette étude et la manière dont elle a été menée illustre d'ailleurs le risque de déviance tant redouté dans les pays tels que la France, ainsi qu'il sera développé ci-dessous.

I.2. Cas spécifique du Japon

A. Historique et réglementation

À l'inverse des États-Unis, le Japon se caractérise par une population « homogène » dans laquelle l'extrême majorité des individus partage des caractéristiques ethno-raciales identiques. Aussi à l'inverse des États-Unis, il y a très peu de documentation sur la question raciale et plus précisément l'obtention et l'inclusion de ces données. Les seuls chiffres que nous avons pu retrouver afin d'évaluer la diversité ethnique du pays sont les suivants : une majorité de Japonais (97.8%), 0,6 % de chinois, 0,3 % de coréens, 1,3 % autres (comprend les philippins, les brésiliens, les népalais, les indonésiens, les américains et les thaïlandais) (estimation datant de 2021) et proviennent d'un site américain (55) qui recense les données démographiques tous les pays du

monde. Il faut aussi noter qu'au Japon, ces données sont quantifiées en fonction de la nationalité et non de l'origine ethnique auto-identifiée.

Avant de nous focaliser sur la question des essais cliniques et de l'inclusion des données ethno-raciales le cas échéant, il y a lieu de faire un état des lieux de la réglementation applicable en matière de santé au Japon

Le Japon possède un des systèmes de santé les plus efficaces du monde, comme le prouvent l'espérance de vie moyenne de la population et le très faible taux de mortalité des nourrissons et jeunes enfants. Ce système de santé est chapoté par l'équivalent de notre ministère français de la santé : le MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) qui pourrait se traduire par ministère de la santé, du travail et de la protection sociale (ou prévoyance). Ses principales missions sont à ce jour de promouvoir la santé, le travail et la protection sociale.

La Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), ou Agence des Médicaments et Dispositifs Médicaux en français, est l'organisme de réglementation Japonais en termes de produits pharmaceutiques. Elle travaille en collaboration avec le Ministère Japonais de la Santé, du Travail et de la protection sociale. Les équivalents français et américains sont l'ANSM et la FDA. Tout comme en France, son rôle est de protéger la santé publique en assurant l'efficacité, la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques et produits médicaux. Elle effectue également les revues scientifiques des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments et dispositifs médicaux et leur surveillance post-commercialisation. La PMDA a aussi un rôle primordial dans le système de pharmacovigilance en prenant en charge notamment les personnes ayant subi des effets indésirables suite à l'administration de produits pharmaceutiques ou biologiques.

La spécificité du marché Japonais réside dans le fait que tout fabricant étranger souhaitant s'implanter sur le marché doit être accrédité en amont par la PMDA (56). En effet, toute entreprise étrangère souhaitant fabriquer des médicaments ou des matières premières médicamenteuses d'un pays étranger et les exporter sur le territoire japonais se doit d'être accréditée par le MHLW au même titre que les fabricants japonais.

En ce qui concerne la recherche clinique, elle est régulée par la Clinical Trials Act (CTA) for interventional research, ou Loi sur les essais cliniques pour la recherche interventionnelle, effective depuis le 1er avril 2018, ainsi que par la Directive éthique pour la recherche médicale et biologique impliquant les sujets humains (*Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects*) en application depuis 2021.

Le CTA a introduit des changements importants dans la recherche clinique sur les sujets humains au Japon, y compris, mais sans s'y limiter, les exigences suivantes : clarifier les relations entre les chercheurs et l'industrie/les fabricants ; soumettre les plans d'étude au MHLW avant la mise en œuvre de l'étude et enregistrer les plans d'étude dans un registre d'essais cliniques désigné ; que tous les chercheurs participants fassent des déclarations annuelles de conflits d'intérêts (COI) ; que les examens des études soient effectués par des comités d'examen certifiés (CRB) ; et que soit obtenu un consentement éclairé écrit des participants à l'étude.

Au Japon la réglementation des essais cliniques est très spécifique. En effet le Japon exige que des études des trois premières phases soient réalisées pour enregistrer un nouveau médicament :

- Des études de phase I pour la « caractérisation de sensibilité ethnique », c'est-à-dire des études de pharmacocinétique et de sécurité chez des sujets

sains japonais et caucasiens afin d'évaluer la différence de réponse entre les deux groupes.

- Des études de phase II : pour établir la dose optimale chez la population japonaise.
- Des études de phase III randomisées, comparatives, incluant uniquement des patients japonais.

Ce n'est que suite aux résultats de ces études, lorsqu'ils sont positifs, qu'un médicament peut être commercialisé au Japon, même s'il a fait ses preuves au niveau mondial.

B. Statistiques et tendances

Compte tenu de l'homogénéité de la population japonaise, il convient de se concentrer sur les particularités génétiques de cette population.

La notion de « caractérisation de sensibilité ethnique » introduite précédemment résulte du polymorphisme génétique des enzymes responsables du métabolisme des médicaments. C'est l'un des facteurs les plus importants de variabilité interindividuelle et interethnique de réponse aux médicaments. La famille d'enzymes du cytochrome P450 (CYP) est un déterminant clé du métabolisme de plusieurs composés pharmacologiques. De nombreuses études ont mis en évidence des polymorphismes génétiques sur les gènes codant pour ces cytochromes spécifiques aux populations d'Asie du Sud-Est et en particulier du Japon (57–60). Les variations génétiques du CYP entraînent quatre phénotypes différents du métabolisme des médicaments : métaboliseur lent (Poor metabolizer, aucune activité enzymatique), métaboliseur intermédiaire

(activité enzymatique réduite), métaboliseur extensif (bon métaboliseur) et métaboliseur ultra-rapide (avec une activité enzymatique accrue).

Les différences interethniques de la métabolisation par le cytochrome P450 ont tout d'abord été évalués en 1985 sur la débrisoquine (antihypertenseur) et la méphénytoïne (anticonvulsivant) entre des sujets blancs (n = 183) et japonais (n = 100) afin d'identifier les bons métaboliseurs et les métaboliseurs lents. Chez les sujets blancs, la fréquence des métaboliseurs lents était respectivement de 8,7 % et de 2,7 % pour la débrisoquine et la méphénytoïne. En revanche, chez les sujets japonais, aucun métaboliseur lent de débrisoquine n'a été identifiée, alors que l'incidence des métaboliseurs lent de méphénytoïne était de 18 %. Ces différences substantielles ($P < 0,001$) dans les distributions polymorphes de la capacité de métabolisation oxydative des médicaments ont des implications sur l'efficacité et la toxicité interethniques des médicaments et autres xénobiotiques métabolisés par les isozymes impliquées du cytochrome P-450 (61).

Aussi, d'après une revue systématique de la littérature de 86 études sur les fréquences des allèles du gène CYP dans les populations d'Asie du Sud-Est et de l'Est (60), on observe une très faible fréquence du phénotype ultra-rapide et le phénotype intermédiaire est considérablement enrichi dans les populations du Japon plus précisément (62).

Les variations génétiques observées ne concernent pas que les enzymes du métabolisme. Ils peuvent également être des facteurs de risque de développement d'une pathologie. Par exemple, chez les patients atteints d'adénocarcinome du poumon, la fréquence des mutations du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) était plus faible chez les sujets caucasiens que chez les sujets japonais (14,6 % contre 51,1 %) (63). On

retrouve ces mutations somatiques chez 25 % des patients Japonais atteints d'un cancer du poumon.

Il est important de préciser que l'obtention des données spécifiques à la population Japonaise est assez compliquée compte tenu du fait que les résultats scientifiques présentés sont régulièrement colligés avec toute la population asiatique de l'est ou du sud-est. Prenons l'exemple de l'allèle HLA*B 15:02 qui a été identifié comme facteur de risque du syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, et présent majoritairement dans la population « asiatique » (64). Un test génétique est donc préconisé sur ces populations avant de commencer la carbamazépine et l'oxcarbazépine (anticonvulsivants dans le traitement de l'épilepsie). Cependant, toutes les sous-populations d'Asie de l'Est ne portent pas cet allèle à des fréquences élevées. La fréquence HLA-B*15:02 est beaucoup plus faible dans les populations japonaise (<1 %) et coréenne (<2,5 %). En revanche, la fréquence de l'allèle HLA-A*31:01 est supérieure à celle de l'allèle HLA-B*15:02 chez les Japonais (8 %) et les Sud-Coréens (5 %), ainsi que les Asiatiques du Sud/Central (2 %) (21). Bien que ces fréquences soient utiles pour déterminer les risques au sein d'une population générale, elles ne peuvent pas remplacer les génotypes sur une base individuelle.

De plus, les informations de sources internes japonaises étaient essentiellement en Japonais. Toute la documentation disponible n'est pas forcément traduite dans une autre langue. Ainsi, l'évaluation des statistiques et tendances de la population japonaises au regard de la recherche clinique est assez complexe.

C. Raisons de l'inclusion et de la non inclusion

Il résulte du paragraphe qui précède qu'il n'est pas réellement possible de parler d'inclusion de données ethno-raciales dans ce contexte, dans la mesure où les données recueillies sont spécifiques à la population japonaise. La notion d'inclusion suppose une diversité populationnelle. Si la notion d'inclusion doit être utilisée, elle n'aurait de sens que dans un scénario à visée mondiale, incluant les données provenant du Japon pour les personnes ressortissantes et vivant à l'extérieur du pays, ou pour l'analyse de données provenant de l'extérieur du Japon.

II. État de l'inclusion des données raciales dans la recherche clinique en France

A. La réglementation française actuelle

En France, l'élaboration de statistiques ethniques est strictement encadrée d'un point de vue juridique, par le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), la Loi Informatique et Libertés, ainsi que par une décision prise le 15 novembre 2007 par le Conseil Constitutionnel (11). Dans cette décision, le Conseil Constitutionnel « interdit la mise en œuvre de traitements nécessaires à la conduite d'études sur la mesure de la diversité qui méconnaissent le principe énoncé dans l'article 1^{er} de la Constitution Française ». En effet, selon l'Article 1 de la Constitution Française Version en vigueur depuis le 25 juillet 2008 (65): « *La France est une République indivisible, laïque, démocratique et sociale. Elle assure l'égalité devant la loi de tous les citoyens sans distinction d'origine, de race ou de religion. Elle respecte toutes les croyances. Son organisation est décentralisée. La loi favorise l'égal accès des femmes et des hommes aux mandats électoraux et fonctions électives, ainsi qu'aux responsabilités professionnelles et sociales.* »

De ce fait sont proscrits par cette décision :

- L'obtention de données à caractère personnel faisant apparaître directement ou indirectement les origines raciales ou ethniques des personnes ;

- L'introduction de variables de race ou de religion dans les fichiers administratifs ; cela vaut pour le répertoire d'identification des personnes physiques.

Le Conseil Constitutionnel précise dans son commentaire à la décision que serait contraire à la Constitution la définition a priori d'un « *référentiel ethno-racial* » (66).

Dans ce commentaire, le Conseil Constitutionnel explicite cependant que des études sur la mesure de la diversité des origines des personnes, de la discrimination et de l'intégration en se fondant sur des données objectives, telles que le nom, l'origine géographique ou la nationalité antérieure à la nationalité française peuvent être réalisées par la statistique publique (c'est-à-dire l'Insee et les services statistiques ministériels). Les données subjectives, telles celles fondées sur « le ressenti d'appartenance » peuvent aussi être recueillies dans des enquêtes statistiques, et utilisées dans les études en découlant.

Dans les deux cas, la statistique publique doit demander l'avis du Conseil National de l'information Statistique (CNIS), déclarer l'enquête à la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et obtenir, si cela est nécessaire, son autorisation (article 25 de la loi de 1978)(67). Comme toutes les données recueillies par la statistique publique, les données collectées dans ce cadre doivent être anonymisées et soumises au secret statistique (loi de 1951 sur l'obligation, la coordination et le secret en matière de statistiques)(68).

Dans ce contexte juridique très encadré, deux types d'enquêtes sont réalisables par la statistique publique :

- Des enquêtes sur les données objectives : la statistique publique peut produire des statistiques intégrant le pays de naissance, la nationalité à la naissance et la nationalité actuelle des personnes. Le croisement du pays de naissance et de la nationalité à la naissance permet de dire si une personne est immigrée (née étrangère à l'étranger et résidant en France) ou si elle ne l'est pas. Ces enquêtes sont assez régulières et se font depuis de nombreuses années. Parmi ces enquêtes on peut citer par exemple : le recensement de la population, l'enquête emploi, l'enquête budget des familles, l'enquête logement etc. Dans certaines de ces enquêtes, il est demandé en outre le pays de naissance et la nationalité à la naissance des parents de la personne interrogée. Ces réponses permettent de définir l'ensemble des descendants d'immigrés.
- Des enquêtes sur les données subjectives : ce type d'enquête est plus rarement mené. On peut citer par exemple l'enquête menée en 2009, sur l'impact des origines sur les conditions de vie et les trajectoires sociales. « Trajectoires et Origines (TeO) » menée par l'Insee avec l'Ined (69). Cette enquête a été reconduite en 2019-2020 (TeO2) auprès de 26 500 personnes. Dans le questionnaire de cette enquête figuraient des questions sur le ressenti de la discrimination, le ressenti d'appartenance et la religion. Sur toutes ces questions, il était précisé que la personne pouvait refuser de répondre. L'ensemble des données collectées, objectives ou subjectives sur le ressenti d'appartenance, ont permis de nombreuses études sur la diversité des situations des personnes.

B. Les avantages de la non-inclusion des données raciales dans la recherche clinique en France

Au vu du cadre législatif encadrant la protection des données, l'approche française est donc en faveur d'une non-inclusion des données ethno-raciales dans le cadre de la recherche clinique. Cette approche non-inclusive repose sur la reconnaissance du fait que la santé d'un individu ne doit pas être prédéterminée par son appartenance ethno-raciale, favorisant ainsi la lutte contre les stéréotypes et les idées fausses sur certaines populations.

En évitant de collecter ces données, un avantage notable réside dans la préservation des principes éthiques. Il est important de souligner que le respect de l'autonomie individuelle et de la vie privée est un principe éthique fondamental dans la recherche en soins de santé. En effet, la collecte de données ethno-raciales soulève de nombreuses préoccupations éthiques notamment le potentiel de stigmatisation, de discrimination et de violation de la vie privée.

De plus, l'égalité et l'équité sont essentiels pour que la recherche médicale soit inclusive et impartiale. Dans le système de santé français basé sur un modèle solidaire, il est important de s'attaquer aux disparités basées sur les facteurs socio-économiques plutôt que sur l'origine ethno-raciale. Il est aussi préférable de mettre l'accent sur les caractéristiques de santé individuelles, telles que les habitudes de vie et comportements ou encore les compétences personnelles et sociales, plutôt que sur l'origine ethno-raciale. Cela pourrait potentiellement favoriser une plus grande confiance de divers pans de la population, encourageant ainsi une participation plus large aux essais cliniques.

En outre, il est crucial d'aborder le contexte social en France, contexte dans lequel l'évocation de ces données s'inscrit dans une optique contraire aux habitudes et aux pratiques en la matière. La question des statistiques ethniques a régulièrement soulevé le débat dans la sphère politique. En 2020 le président Emmanuel Macron assurait « *préférer la mise en place concrète de dispositifs anti-discrimination plutôt que de recourir à des statistiques ethno- raciales* ». Le principal argument avancé est le risque de favoriser le communautarisme.

En étant contraints de se rattacher à une catégorie ethnique, les individus peuvent développer une identification accrue envers celle-ci, ce qui va à l'encontre du concept même de citoyenneté française. Contrairement à des pays tels que les États-Unis ou l'Afrique du Sud, où le recensement ethnique permet d'identifier les descendants de l'esclavage en raison de l'histoire marquée par l'esclavage ou l'apartheid, la France présente une réalité différente. Dans le contexte français, les vagues d'immigration sont plus récentes et caractérisées par une diversité plus importante. Aussi, les statistiques ethniques raviveraient les craintes d'un "fichage ethnique" comme celui qui a existé à la suite des lois raciales de Vichy à l'égard des juifs de France. Les statistiques ethniques ne s'inscriraient donc pas dans la tradition française, basée sur une citoyenneté indivisible.

C. Les inconvénients de la non-inclusion de données ethno- raciales en recherche clinique

La décision d'éviter la collecte de données ethno-raciales comporte néanmoins des inconvénients significatifs.

En premier lieu, un inconvénient majeur réside dans la limitation potentielle de la compréhension des disparités en matière de santé entre les différents groupes ethniques et raciaux. Sans ces données cruciales, il devient difficile d'identifier et de développer des traitements ciblés pour les populations susceptibles d'être touchées de manière disproportionnée par des problèmes de santé spécifiques. L'approche universaliste française qui préfère « ne pas voir les différences » peut par conséquent être préjudiciable à certaines catégories d'individus puisque ces différences existent bel et bien comme démontré précédemment. Pour le chercheur François Héran : « *La discrimination raciale n'est pas soluble dans l'inégalité sociale, elle s'y ajoute* ». Le refus de l'utilisation de ces statistiques revient d'ailleurs pour certains chercheurs, à « *invisibiliser la question de la 'race', celle-ci étant entendue comme une construction sociale, non pas comme une réalité biologique et culturelle* » (70).

En second lieu, l'absence de prise en compte des données ethno-raciales pourrait constituer un réel frein à la poursuite de la médecine de précision, également appelée médecine personnalisée, consistant en une approche médicale novatrice qui vise à adapter les traitements et les interventions médicales de manière individualisée, en tenant compte des caractéristiques génétiques, moléculaires, environnementales et de style de vie spécifiques à chaque patient. En l'absence de telles données, la capacité d'identifier les variations génétiques susceptibles d'avoir un impact sur les résultats de santé

devient restreinte, limitant potentiellement l'efficacité des traitements pour des groupes spécifiques.

La non-inclusion des données ethno- raciales comporte également le risque de masquer les inégalités sous-jacentes et pourtant bien réelles qui peuvent persister en matière de santé, entre les différentes communautés. Éviter la collecte de données ethno- raciales reste à mon sens sans effet sur les risques de discrimination ou de préjugés tant redoutés et pourrait déboucher sur le résultat inverse de celui souhaité.

En effet, cela pourrait conduire à :

- Émettre des hypothèses et prendre des décisions basées sur des indicateurs indirects ou des approximations de l'origine
- Perpétuer ainsi les stéréotypes ou préjugés provenant d'un manque de compréhension nuancée
- Aboutir *in fine* à une perpétuation des inégalités déjà caractérisées

Par ailleurs les essais cliniques qui manquent de diversité peuvent avoir une validité externe réduite, c'est-à-dire que les résultats obtenus à partir de la population étudiée ne sont pas exploitables et transposables aux patients de la population cible du traitement limitant ainsi la généralisation des résultats des études à des populations diverses. Cela pourrait entraîner des lacunes dans les connaissances sur la manière dont certains traitements ou interventions pourraient affecter différents groupes ethniques et raciaux. Dans un contexte mondial de flux incessants et accrus d'individus, où de nombreux problèmes de santé ont des taux de prévalence différents selon les populations, l'exclusion des données ethno- raciales peut limiter l'applicabilité des résultats de la recherche à diverses régions et groupes ethniques.

Enfin, l'absence de données ethno-raciales peut avoir pour autre conséquence de masquer par inadvertance des inégalités systémiques en matière de santé qui affectent de manière disproportionnée certaines communautés. Pour rappel, le système de santé français permet, en théorie, un égal accès aux soins hospitaliers dans le secteur public pour toutes les catégories socio-démographiques. Dès lors, les essais cliniques réalisés dans les hôpitaux publics français devraient être représentatifs de la population et de la représentation statistique des maladies étudiées en son sein, rendant l'étude clinique plus pertinente pour notre population. Sans données sur des groupes spécifiques, il peut s'avérer difficile de plaider en faveur de politiques publiques et d'interventions visant à réduire les disparités en matière de santé.

III. Discussion sur les implications de la mise en place de données ethno-raciales pour la recherche, pour la pratique clinique et les politiques de santé en France

Comme précisé précédemment, selon la loi Informatique et Liberté n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, il est « interdit de traiter des données à caractère personnel qui révèlent la prétendue origine raciale ou l'origine ethnique [...] d'une personne physique. » (67). Son article 6 interdit la collecte de données dites « sensibles », notamment celles relatives à l'origine ou à l'appartenance ethno-raciale réelle ou supposée des personnes (71). Des exceptions sont cependant prévues à l'article 9 du règlement RGPD du 27 avril 2016 qui indique : Les traitements « à des fins de recherche scientifique ou historique ou à des fins statistiques sont autorisés » (72). La production de statistiques ethno-raciales est donc autorisée dans le cadre strict de la recherche. Par contre, l'introduction d'une variable de race et/ou de religion dans les fichiers administratifs est interdite.

Cependant, il est possible de réaliser un examen des caractéristiques génétiques et de recueillir l'origine ethnique, en suivant la méthodologie de référence MR-001 établie par la CNIL. Cela requiert une justification scientifique préalable et le consentement éclairé du patient. Ce protocole, qui demande donc plus de démarches administratives en amont, rend l'étude plus fiable, car la vérification se base alors sur des données génétiques et non purement culturelles et déclaratives, mais aussi plus difficile à piloter à cause de ces démarches supplémentaires.

En effet en France, avant de collecter des données génétiques dans le cadre d'essais cliniques, il est nécessaire d'obtenir un consentement supplémentaire des participants qui se veut éclairé et suppose donc d'une part une présentation complète par le professionnel de santé de l'ensemble des risques encourus, et d'autre part une liberté d'accepter ou de refuser sans contrainte.

De surcroît, la mise en œuvre du protocole nécessite des démarches supplémentaires en amont et notamment une justification scientifique.

La mise en place de ce protocole rend certes l'étude envisagée plus fiable car la vérification se base alors sur des données génétiques et non purement culturelles et déclaratives, mais aussi plus difficile à piloter car cela ajoute une complexité opérationnelle à la mise en place des essais et implique une soumission plus détaillée à l'aval des autorités compétentes.

De ce fait, il existe un risque que l'étude soit rejetée par les autorités réglementaires. En outre, cette exigence peut dissuader la participation de certains patients réticents.

Aussi, le séquençage de l'ADN à l'aide des méthodes PCR décrites à ce jour prend du temps et nécessite des quantités importantes d'ADN ; ainsi, cette approche ne convient pas aux pratiques de soins courantes.

Il est aussi important de mettre en exergue les limites des statistiques ethniques au sein des pays dans lesquels ces statistiques sont déjà disponibles pour évaluation. Dans le cas précis des Etats-Unis, les techniques d'évaluation des statistiques ethno- raciales présentent un souci de continuité dans le temps (73). En effet, le gouvernement fédéral n'a pas le pouvoir constitutionnel de dicter aux États la manière de récolter leurs statistiques démographiques. Cependant, dans

le souci d'uniformisation et afin de pouvoir présenter des statistiques nationales cohérentes, le gouvernement fédéral publie des modèles standard pour guider les États dans la présentation de leurs statistiques. Chaque État produit donc ses propres données qu'il ajuste ensuite pour les soumettre au niveau fédéral. Cette transmission des données entre différents niveaux de gouvernement et les changements de méthodes ou de modèles standard fédéraux affectent la précision des statistiques, introduisant des ruptures dans la continuité historique des données.

À cette discontinuité historique s'ajoute une discontinuité géographique. La classification "ethno-raciale" est basée sur l'idée d'une identité figée dans le temps et l'espace, mais les variations de classification entre les États et au fil du temps compliquent la cohérence du système. L'auto-identification est encouragée depuis 1997, mais cette approche n'est pas toujours possible (certificats de naissance et de décès), ce qui entraîne une variabilité dans les catégories ethno- raciales utilisées par les États et les localités.

Les différences entre les populations de référence aux niveaux étatique et fédéral compliquent également l'obtention de statistiques nationales cohérentes. Malgré les efforts du gouvernement fédéral pour standardiser la classification ethno- raciale, la variabilité persiste, ce qui peut biaiser les résultats.

En somme, le processus de classification ethno- raciale est complexe et sujet à des variations, ce qui rend difficile la présentation de statistiques nationales cohérentes.

Ces données statistiques, étant les fondements utilisés tant dans la recherche clinique que dans l'élaboration de politiques antidiscriminatoires, suscitent des préoccupations.

Afin de remédier à cette problématique en France, l'élaboration des catégories ethno-raciales doit être menée à mon sens de manière pluridisciplinaire et collaborative, impliquant des organismes de lutte contre le racisme, l'antisémitisme et les discriminations ; des législateurs et les acteurs du domaine médical, dans le but d'assurer leur efficacité optimale.

Le premier ordre d'action serait d'organiser des programmes de sensibilisation et de formation destinés aux chercheurs, aux cliniciens et aux professionnels de la santé afin d'attirer leur attention sur l'intérêt et l'importance de l'inclusion des données raciales dans la recherche clinique en France.

Il faudrait ensuite une forte collaboration interdisciplinaire entre les chercheurs en santé, les spécialistes des sciences sociales, les experts en éthique, les législateurs et les représentants des communautés ethniques pour garantir une approche holistique de l'inclusion des données raciales. Ces discussions pourraient servir de base de travail pour l'élaboration de directives et de lignes directrices claires. Les méthodes de collecte et d'analyse des données pourraient être développées en collaboration avec des représentants des diverses communautés ethniques (par exemple des membres d'associations anti racistes) afin de garantir une représentation adéquate et une compréhension des besoins et des préoccupations spécifiques.

Une fois le tissu législatif et administratif mis en place, il faudrait passer à la phase de diffusion en mettant en place des campagnes publicitaires nationales afin d'encourager la participation de divers groupes ethno-raciaux dans les essais cliniques. Pour cela des actions / stratégies devront être mises en œuvre pour favoriser l'accès et la participation des populations sous- représentées.

Enfin, des mécanismes d'évaluation continue doivent être mis en application pour surveiller et évaluer l'inclusion des données raciales dans la recherche

clinique, en ajustant les pratiques en fonction des résultats et des retours d'expérience.

Cela conduirait finalement à une transformation des pratiques de base, permettant ainsi aux praticiens de les appliquer au quotidien et d'améliorer la qualité des soins médicaux dispensés aux patients de différentes origines.

Un autre axe pourrait être développé à savoir : la valorisation des études cliniques dans les pays peu représentés actuellement à l'échelle internationale, notamment les pays du continent Africain ainsi que ceux d'Asie centrale. Les résultats obtenus dans ces populations pourraient ensuite éventuellement être extrapolés aux ressortissants de ces pays vivant à l'étranger. Ce cas de figure est néanmoins en dehors du sujet de la thèse actuelle et ne sera donc pas développé en son sein.

Conclusion

L'évaluation de l'importance de l'inclusion des données ethno-rationales dans les essais cliniques met en évidence un paysage complexe où les considérations éthiques, la validité scientifique et l'impact sociétal et politique se croisent. Le message indiscutable qui ressort est le suivant : l'exclusion de populations diverses des essais cliniques perpétue les inégalités en matière de santé et compromet l'efficacité et la sécurité des nouveaux traitements pour des publics variés. Il est donc désormais impératif de reconnaître cette lacune afin que des efforts collectifs soient mis en place pour la corriger.

Un appel à l'action est donc de mise. Il ne concerne pas seulement les chercheurs et les industriels, mais s'étend aux institutions administratives, aux décideurs politiques, aux comités d'éthique et à la société dans son ensemble. Alors que nous plaidons en faveur de l'inclusion des données ethno-rationales, nous devons en même temps naviguer dans les complexités éthiques, en veillant à protéger la vie privée et à éviter toute stigmatisation des groupes marginalisés.

La réalisation d'essais cliniques inclusifs n'est pas seulement une étape scientifique, mais aussi une affirmation de notre engagement envers l'équité en matière de santé. Intégrer la diversité dans la recherche n'est pas une option ; c'est un impératif éthique qui ouvre la voie à un avenir où les avancées médicales profitent à tous, indépendamment des origines ethno-rationales.

Essentiellement, même si le fait d'éviter la collecte de données ethno-rationales dans les essais cliniques en France s'aligne sur des considérations éthiques et juridiques, cela pose des défis dans les domaines de l'équité en santé, de la médecine de précision et de la compréhension globale des divers besoins de santé. Trouver un équilibre délicat entre la protection de la vie privée et

l'avancement de pratiques de soins de santé inclusives reste un défi central pour naviguer dans les complexités de cette décision.

Il est important d'aborder cette discussion avec nuance et en étant conscient des compromis potentiels. La clé est de trouver un équilibre entre le respect de la vie privée et la prévention de la discrimination tout en continuant à collecter des données essentielles pour faire progresser l'équité en matière de soins de santé et la médecine de précision. Cela nécessiterait de collaborer avec des experts en bioéthique, en santé publique et dans des domaines connexes pour approfondir notre compréhension des complexités impliquées

Références

1. Qu'est-ce que la Recherche Clinique ? Un essai clinique ? | Ligue contre le cancer [Internet]. 2016 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/articles/questce-que-la-recherche-clinique-un-essai-clinique>
2. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746
3. recherche interventionnelle, non interventionnelle, rétrospective [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/109-essais-cliniques-2>
4. Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament ? — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
5. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Policy and Global Affairs; Committee on Women in Science, Engineering, and Medicine; Committee on Improving the Representation of Women and Underrepresented Minorities in Clinical Trials and Research. Improving Representation in Clinical Trials and Research: Building Research Equity for Women and Underrepresented Groups [Internet]. Bibbins-Domingo K, Helman A, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 [cité 12 févr 2024]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584403/>
6. Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women (PRGLAC) (2017-2021) | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2023 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nichd.nih.gov/about/advisory/PRGLAC>
7. Guidelines for the Review of Inclusion. 2019;
8. Cummins NW, Neuhaus J, Chu H, Neaton J, Wyen C, Rockstroh JK, et al. Investigation of Efavirenz Discontinuation in Multi-ethnic Populations of HIV-positive Individuals by Genetic Analysis. *EBioMedicine*. juill 2015;2(7):706-12.
9. Torgersen J, Bellamy SL, Ratshaa B, Han X, Mosepele M, Zuppa AF, et al. Impact of Efavirenz Metabolism on Loss to Care in Older HIV+ Africans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. avr 2019;44(2):179-87.
10. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.
11. Décision n° 2007-557 DC du 15 novembre 2007 | Conseil constitutionnel [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.conseil-constitutionnel.fr/decision/2007/2007557DC.htm>
12. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. 2016;
13. ASPE [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Policy Statement on Inclusion of Race and Ethnicity in Dhhs Data Collection Activities. Disponible sur:

<https://aspe.hhs.gov/collaborations-committees-advisory-groups/hhs-data/hhs-data-council-introduction/dc-archive/policy-statement-inclusion-race-ethnicity-dhhs-data-collection-activities>

14. ASPE [Internet]. 1999 [cité 11 févr 2024]. Improving the Collection and Use of Racial and Ethnic Data in HHS. Disponible sur: <https://aspe.hhs.gov/reports/improving-collection-use-racial-ethnic-data-hhs>

15. ASPE [Internet]. 2011 [cité 11 févr 2024]. HHS Implementation Guidance on Data Collection Standards for Race, Ethnicity, Sex, Primary Language, and Disability Status. Disponible sur: <https://aspe.hhs.gov/reports/hhs-implementation-guidance-data-collection-standards-race-ethnicity-sex-primary-language-disability-0>

16. NOT-OD-01-053: NIH POLICY ON REPORTING RACE AND ETHNICITY DATA: SUBJECTS IN CLINICAL RESEARCH [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-01-053.html>

17. NIH Policy and Guidelines on The Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research | grants.nih.gov [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://grants.nih.gov/policy/inclusion/women-and-minorities/guidelines.htm>

18. NOT-OD-15-005: Use of New Inclusion Management System Required as of October 17, 2014 [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-005.html>

19. download.pdf [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/89307/download>

20. Federal Register [Internet]. 2014 [cité 20 févr 2024]. Action Plan for the Collection, Analysis, and Availability of Demographic Subgroup Data in Applications for Approval of Food and Drug Administration-Regulated Medical Products; Notice of Public Hearing; Request for Comments. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2014/03/04/2014-04625/action-plan-for-the-collection-analysis-and-availability-of-demographic-subgroup-data-in>

21. Research C for DE and. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling [Internet]. FDA; 2021 [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacogenomics-premarket-evaluation-early-phase-clinical-studies-and-recommendations>

22. FDA-2021-D-0789-0002_attachment_1.pdf.

23. ICH E5 (R1) Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data - Scientific guideline | European Medicines Agency [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-scientific-guideline>

24. Sen. Menendez R [D N. S.2706 - 117th Congress (2021-2022): DIVERSE Trials Act [Internet]. 2021 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/2706>

25. Rep. Kelly RL [D I 2. Actions - H.R.7845 - 117th Congress (2021-2022): NIH

Clinical Trial Diversity Act of 2022 [Internet]. 2022 [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/7845/actions>

26. Ramamoorthy A, Pacanowski MA, Bull J, Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2015;97(3):263-73.
27. Taylor SC. Skin of color: Biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* févr 2002;46(2):S41-62.
28. Yan G, Norris KC, Yu AJ, Ma JZ, Greene T, Yu W, et al. The Relationship of Age, Race, and Ethnicity with Survival in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 juin 2013;8(6):953-61.
29. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS, Gilbert EM, Bristow MR, Cohn JN, et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 3 mai 2001;344(18):1358-65.
30. Lesser Response to Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients with Left Ventricular Dysfunction | *NEJM* [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200105033441802>
31. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 1 avr 2004;428(6982):486.
32. AACR_CDPR_2022.pdf.
33. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics.* avr 2006;16(4):297-306.
34. NOT-OD-15-089: Racial and Ethnic Categories and Definitions for NIH Diversity Programs and for Other Reporting Purposes [Internet]. [cité 20 févr 2024]. Disponible sur: <https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-OD-15-089.html>
35. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* janv 2022;72(1):7-33.
36. SEER [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/index.html>
37. Zavala VA, Bracci PM, Carethers JM, Carvajal-Carmona L, Coggins NB, Cruz-Correa MR, et al. Cancer health disparities in racial/ethnic minorities in the United States. *Br J Cancer.* janv 2021;124(2):315-32.
38. ruralurbancodes2013.xls.
39. Hawaii Cancer at a Glance 2012-2016.
40. Ballinger TJ, Jiang G, Shen F, Miller KD, Sledge GW, Schneider BP. Impact of African ancestry on the relationship between body mass index and survival in an early-stage breast cancer trial (ECOG-ACRIN E5103). *Cancer.* 1 juin 2022;128(11):2174-81.

41. Brown JC, Yang S, Mire EF, Wu X, Miele L, Ochoa A, et al. Obesity And Cancer Death In White And Black Adults: A Prospective Cohort Study. *Obes Silver Spring Md.* juin 2021;29(6):960-5.
42. Giaquinto AN, Miller KD, Tossas KY, Winn RA, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African American/Black People 2022. *CA Cancer J Clin.* mai 2022;72(3):202-29.
43. Stram DO, Park SL, Haiman CA, Murphy SE, Patel Y, Hecht SS, et al. Racial/Ethnic Differences in Lung Cancer Incidence in the Multiethnic Cohort Study: An Update. *J Natl Cancer Inst.* 1 août 2019;111(8):811-9.
44. Liu D, Schuchard H, Burston B, Yamashita T, Albert S. Interventions to Reduce Healthcare Disparities in Cancer Screening Among Minority Adults: a Systematic Review. *J Racial Ethn Health Disparities.* févr 2021;8(1):107-26.
45. Racial Disparities in Cancer Outcomes, Screening, and Treatment | KFF [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.kff.org/racial-equity-and-health-policy/issue-brief/racial-disparities-in-cancer-outcomes-screening-and-treatment/>
46. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* févr 2020;8(2):e180-90.
47. Hong CY, Sinn DH, Kang D, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Incidence of extrahepatic cancers among individuals with chronic hepatitis B or C virus infection: A nationwide cohort study. *J Viral Hepat.* sept 2020;27(9):896-903.
48. Cancer Facts & Figures 2022 [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2022.html>
49. Pinheiro PS, Medina HN, Callahan KE, Jones PD, Brown CP, Altekruse SF, et al. The association between etiology of hepatocellular carcinoma and race-ethnicity in Florida. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* mai 2020;40(5):1201-10.
50. Escobar B, Amboree TL, Sonawane K, Deshmukh AA, McGee LU, Rodriguez AM, et al. Human papillomavirus awareness among foreign- and US-born Hispanics, United States, 2017–2018. *Prev Med Rep.* 22 avr 2021;22:101379.
51. Goel N, Westrick AC, Bailey ZD, Hernandez A, Balise RR, Goldfinger E, et al. Structural Racism and Breast Cancer-specific Survival: Impact of Economic and Racial Residential Segregation. *Ann Surg.* 1 avr 2022;275(4):776-83.
52. Cham S, Li A, Rauh-Hain JA, Tergas AI, Hershman DL, Wright JD, et al. Association Between Neighborhood Socioeconomic Inequality and Cervical Cancer Incidence Rates in New York City. *JAMA Oncol.* 1 janv 2022;8(1):159-61.
53. Goldman DP, Orszag PR. The Growing Gap in Life Expectancy: Using the Future Elderly Model to Estimate Implications for Social Security and Medicare. *Am Econ Rev.* mai 2014;104(5):230-3.
54. Balogh EP, Miller BT, Ball JR, éditeurs. *Improving Diagnosis in Health Care*

[Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015 [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/21794>

55. Country Summary. In: The World Factbook [Internet]. Central Intelligence Agency; [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/the-world-factbook/countries/japan/summaries/>
56. 000152969.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000152969.pdf>
57. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics*. janv 2012;22(1):73-7.
58. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther*. juill 1994;270(1):414-23.
59. Kiso M, Imai M, Yamamura M, Sakaguchi Y, Murata S, Ichikawa A, et al. Unique Genotyping Protocol of CYP2D6 Allele Frequency Using Real Time Quantitative PCR from Japanese Healthy Women. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(5):904-7.
60. Dorji PW, Tshering G, Na-Bangchang K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. août 2019;44(4):508-24.
61. Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, et al. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38(4):402-8.
62. Kane M. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. In: *Medical Genetics Summaries* [Internet] [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2021 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/>
63. Izumi M, Suzumura T, Ogawa K, Matsumoto Y, Sawa K, Yoshimoto N, et al. Differences in molecular epidemiology of lung cancer among ethnicities (Asian vs . Caucasian). *J Thorac Dis* [Internet]. juill 2020 [cité 13 févr 2024];12(7). Disponible sur: <https://jtd.amegroups.org/article/view/31431>
64. Lo C, Nguyen S, Yang C, Witt L, Wen A, Liao TV, et al. Pharmacogenomics in Asian Subpopulations and Impacts on Commonly Prescribed Medications. *Clin Transl Sci*. sept 2020;13(5):861-70.
65. Loi constitutionnelle n° 2008-724 du 23 juillet 2008 de modernisation des institutions de la Ve République (1) - Légifrance [Internet]. [cité 21 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000019237257>
66. Commentaire de la décision n° 2008-557 DC du 15 novembre 2007.
67. Article 25 - Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - Légifrance [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000037822774

68. Loi n° 51-711 du 7 juin 1951 sur l'obligation, la coordination et le secret en matière de statistiques.
69. Beauchemin C, Ichou M, Simon P. Trajectoires et Origines 2019-2020 (TeO2) : présentation d'une enquête sur la diversité des populations en France. *Population*. 2023;78(1):11-28.
70. Usage des statistiques ethno-raciales et mesure des discriminations | IREV - Centre de ressources politique de la ville [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://irev.fr/thematiques/discriminations-egalite/prevention-des-discriminations/boite-outils-des-demarches-de-1>
71. Article 6 - Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés - Légifrance [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000037822942
72. CHAPITRE II - Principes [Internet]. [cité 22 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees/chapitre2>
73. Richomme O. La classification « ethno-raciale » des Statistiques démographiques aux États-Unis: *Ann Démographie Hist*. 27 août 2007;n° 113(1):177-202.

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Étapes du développement du médicament (Page 8)

Figure 2 : Étapes d'un essai clinique (Page 12)

Tableau 1 : Spécificité des trois catégories de la recherche clinique (Page 11)

Nom – Prénoms: AKOBI Ayinkè Stella Farel Golda Cynthia

Titre de la thèse : État des lieux mondial sur l'inclusion des données raciales dans la Recherche Clinique.

Cas spécifique de la France : Quels sont les avantages et inconvénients de la non inclusion de ces données dans les essais ?

Résumé de la thèse :

L'objectif principal de la recherche clinique est d'apporter à la population générale atteinte de la pathologie à l'étude, une solution thérapeutique adéquate et efficace. De ce fait, la représentativité de l'échantillon utilisé dans les essais cliniques est primordiale pour pouvoir observer dans la vie réelle des résultats similaires aux résultats observés suite aux essais. Ce travail de thèse analyse l'importance de l'intégration des données ethno-raciales dans la recherche clinique, en se concentrant spécifiquement sur la France. En examinant les réglementations actuelles et les tendances observées aux États-Unis et au Japon, deux marchés très différents, on pourra évaluer les avantages et les inconvénients de la non-inclusion des données raciales dans la recherche clinique.

MOTS CLES : *RECHERCHE CLINIQUE, INCLUSION, DONNÉES ETHNO-RACIALES, AVANTAGES, INCONVENIENTS*

JURY

Président : Mme Christine Bobin-Dubigeon, Maître de Conférences de Pharmacologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Asseseurs :

Mr Jean-François Huon, Pharmacien MCU-PH en Pharmacie Clinique et Santé Publique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Mme Sofia Braud-Perez, Pharmacien Responsable Affaires Réglementaires Internationales, Laboratoire Novartis