

**UNIVERSITE RENE DESCARTES
PARIS V**

**Master 2 de Recherche en ÉTHIQUE MEDICALE ET BIOLOGIQUE
Directeur Pr. C. HERVE**

Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement

et

Questionnaire Ethique de l'ANRS :

**« Analyse de l'impact d'un outil didactique et opérationnel
sur la conception de l'éthique des recherches »**

Par Vanessa Demontoux

Promotion 2004-2005

Directeur de mémoire : Dr G. MOUTEL

Faculté de Médecine des Saints Pères, Université Paris V

Laboratoire d'éthique médicale

Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Christian Hervé, pour la qualité de l'enseignement qui m'a été dispensé cette année dans le cadre du Master.

Je tiens également à remercier le Docteur Grégoire Moutel, mon directeur, pour ses conseils sur ce travail et sur le reste, et pour son humour, sa fermeté et son intelligence.

Merci aux autres membres du laboratoire ainsi qu'à mes collègues de Master qui ont participé à l'élaboration de mes réflexions.

Un grand merci à l'équipe de l'ANRS du service pays en développement pour m'avoir fait découvrir leur univers ; ils m'ont fait confiance et m'ont permis de faire ce travail.

Merci à toutes les personnes, d'ici et d'ailleurs, chercheurs ou associatifs, qui ont répondu à mes questions et ainsi contribué à ce travail.

Un remerciement particulier à Ingrid, pour ses conseils toujours riches et avisés ; elle a largement concouru à ce travail dans sa genèse, sa construction et son mûrissement.

Merci à Nathalie, sans qui le laboratoire d'éthique serait encore aujourd'hui pour moi inconnu.

Enfin, merci à Sylvain, qui, encore et toujours, me soutient et qui avec Ema me permettent tant de moments de bonheur et de sentiments de liberté.

Table des matières :

<u>I Introduction et Problématique.....</u>	6
1 Profil de l'épidémie de VIH/SIDA dans les Pays en Développement.....	6
2 Accès aux soins et Recherche dans le domaine du VIH/SIDA.....	7
3 Profil des épidémies d'Hépatites virales B et C dans les Pays en Développement.....	8
4 Une agence de recherches dans le domaine du VIH/SIDA : l'ANRS.....	10
5 Ethique des recherches.....	11
6 Problématique.....	11
<u>II Objectifs et Prérequis.....</u>	13
<u>III Méthodologie.....</u>	15
1 Présentation de l'enquêteur.....	15
2 Méthodes utilisées pour les prérequis.....	15
3 Méthodes utilisées pour l'objectif principal.....	16
a Etude rétrospective.....	16
b Etude prospective.....	20
<u>V Résultats.....</u>	22
1 L'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales : Présentation, missions, structure et organisation.....	22
a Le service « Recherches dans les pays en développement » et les sites.....	23
b Les actions coordonnées (AC) et les groupes de travail (GT).....	24
c Les instances d'expertises : les comités scientifiques sectoriels (CSS) Le CSS spécifique des pays en développement : le CSS6.....	25

2	Exposé bibliographique de textes régissant la recherche.....	28
a	Les quatre textes fondateurs de l'éthique de la recherche et du respect de la personne humaine – Contexte historique.....	29
b	Références nationales françaises en matière d'éthique de la recherche.....	33
c	Autres références, européennes et internationales.....	35
3	Présentation de la Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement de l'ANRS et du Questionnaire Ethique.....	39
a	La charte – Comparaison aux textes de référence - Principes fondamentaux.....	41
b	Le questionnaire éthique.....	47
c	Le comité de suivi de la charte.....	49
4	Travail rétrospectif : Analyse de la compréhension et de l'intégration des documents par les chercheurs au travers des projets de recherche.....	49
a	Les rapporteurs de l'instance d'expertise CSS6.....	50
b	Analyse administrative des dossiers.....	51
c	Etude des principes généraux de la charte d'éthique.....	56
d	Etude de la qualité scientifique des projets.....	58
e	Etude des considérations éthiques des projets : 3 items choisis.....	60
f	Analyse des questionnaires éthiques.....	63
g	Analyse des projets en fonction de la date d'appel d'offres.....	73
h	Remarques.....	73
<u>V Discussion – Conclusion.....</u>		76
1	Recherches médicales : histoire, développement et éthique – Au cœur de la problématique Nord-Sud.....	76
2	La charte d'éthique de la recherche Nord-Sud de l'ANRS.....	79
3	Perspectives.....	87

<u>VI Bibliographie.....</u>	90
<u>VII Liste des figures.....</u>	95
<u>VIII Annexes.....</u>	96
Annexe 1 : La charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement	
Annexe 2 : Le questionnaire éthique	
Annexe 3 : Grille d'entretien spécifique sur la Genèse de la Charte_	
Annexe 4 : Présentation détaillée du projet de recherche	
Annexe 5 : Grille d'entretien Associatifs – Institutionnels – Chercheurs	
Annexe 6 : Grille d'analyse des projets	
Annexe 7 : Le Code de Nuremberg - 1947	
Annexe 8 : La Déclaration Universelle des Droits de l'homme - 1948	
Annexe 9 : La Déclaration d'Helsinki - 1964	

I. Introduction - Problématique

I.1 Profil de l'épidémie de VIH/SIDA dans les Pays en Développement

Le premier « acte d'état civil » du Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA) signé en 1980 par les experts des Centres américains de Surveillance des Maladies (Centers of Disease Control (CDC)) rapportait « ...la possibilité d'une dysfonction de l'immunité cellulaire liée à une exposition commune qui prédispose les individus à des infections opportunistes ... »¹.

Depuis, des connaissances scientifiques et thérapeutiques sur cette maladie ont été acquises de façon extraordinairement explosive sans jamais cesser de progresser. Malgré cela, la population du monde entier a très vite été confrontée à « la plus terrible pandémie des temps modernes »².

En effet, depuis son émergence, l'épidémie mondiale du Virus de l'ImmunoDéficiency Humaine (VIH) ne régresse pas. Les chiffres récents fournis par l'ONUSIDA³ (Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA) montrent que plus de 3 millions de personnes sont encore décédées de cette infection l'année dernière dans le monde. Environ 38 millions de personnes sont porteuses du VIH dans le monde et 5 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués par an.

Les pays d'Asie du Sud et du Sud-est comptent près de 6,5 millions de personnes infectées. Mais la majeure partie des personnes vivant avec le VIH se trouve en Afrique subsaharienne qui reste, de loin, la région la plus touchée du monde. En effet, les taux d'infection, loin de se stabiliser, continuent d'augmenter et pour la seule année 2003, on estime à 3 millions le nombre de personnes nouvellement infectées sur le continent africain et à 25 millions, le nombre catastrophique de personnes infectées.

L'ONUSIDA prédit que 70 millions de personnes pourraient mourir du SIDA dans les 45 pays du monde les plus touchés dans les vingt prochaines années.

¹ Rapport CDC de 1980. Giraldo, Beth et Huang

² Histoire du SIDA. Mirko D. Grmek ; 1995 ; Petite Bibliothèque Payot

³ Tous les chiffres donnés dans l'introduction sur l'infection par le VIH sont issus de : Rapport d'activité sur la riposte mondiale à l'épidémie de VIH/SIDA, ONUSIDA, 2003 et Coverage of selected services for HIV/AIDS prevention and care in low- and middle-income countries in 2003, Policy Project 2004, ONUSIDA/USAID/OMS/CDC

I.2. Accès aux soins et Recherche dans le domaine du VIH/SIDA

La prise en charge de l'infection par le VIH s'inscrit dans le cadre d'une maladie chronique avec un traitement au long cours et passe par une vraie stratégie thérapeutique pluridisciplinaire⁴. L'apparition, en 1996, d'une nouvelle classe de médicaments, les anti-protéases, a changé le pronostic de la maladie en améliorant de manière significative le taux de survie des patients ayant accès à ces traitements d'efficacité prouvée.

Dans ce contexte, l'accès à la prise en charge des malades avec notamment l'accès aux traitements antirétroviraux est une priorité urgente. Mais la réalité des faits montre que l'accès à ces traitements demeure extrêmement limité. Dans le monde, 80% des pays disent disposer d'une politique assurant ou améliorant l'accès à des médicaments anti-VIH. En réalité, cet accès bénéficie à moins de 10% des personnes concernées dans toutes les régions sauf les Amériques.

Dans les pays en développement (PED)⁵, qui comptent plus des trois quarts de la population mondiale en 2004, on estime que le nombre de personnes qui recevaient un traitement anti-VIH ne dépassait pas 400 000 sur les 5 à 6 millions de personnes concernées (couverture de 7%). Sans cette couverture, l'ONUSIDA affirme que ces personnes mourront d'ici 2 ans.

En Afrique subsaharienne, 4,3 millions de personnes ont besoin d'une prise en charge SIDA à domicile, mais ce ne sont qu'environ 12% seulement qui en bénéficient. Et en Asie du Sud-est, cette couverture chute à 2%.

Parallèlement aux questions de la prise en charge des personnes vivant avec le VIH/SIDA et de l'accès aux soins et aux thérapeutiques, se pose aussi la question indissociable de la recherche médicale. Celle-ci est absolument essentielle et nécessaire pour faire avancer les connaissances fondamentales sur la pathologie mais aussi pour apporter des réponses concrètes afin d'améliorer la prise en charge des personnes.

Dans l'épidémie de SIDA, la recherche médicale a été initiée très tôt. Différentes stratégies de recherche scientifique ont été élaborées et aujourd'hui la recherche - plus seulement

⁴ Rapport Delfraissy 2004, Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.

Recommandations du groupe d'experts ; 2004 ; Médecine-Sciences Flammarion

⁵ L'appellation pays en voie de développement semble de plus en plus disparaître devant le terme pays en développement ou pays du sud ou encore pays pauvres désignant ainsi les pays à faibles et moyens revenus, en difficultés économiques ou émergents par rapport aux pays plus riches, industrialisés, développés, ou encore appelés pays du nord.

scientifique (clinique ou fondamentale) ou plus exactement les recherches, revêtent également des aspects sociaux, politiques ou encore économiques.

Les pays du sud sont confrontés à des problèmes fondamentaux lorsqu'ils élaborent leur riposte contre le SIDA : le manque d'un leadership fort ; l'engagement concret de tous les secteurs des pouvoirs publics et de la société ; la cohérence et l'efficacité dans la manière dont ils engagent, utilisent et gèrent les ressources nationales et extérieures ; un renforcement des capacités nationales à absorber des ressources et à mettre en place des actions efficaces contre le SIDA ; et la production et l'utilisation de l'information stratégique nécessaire pour guider les politiques et les décisions programmatiques. En avril 2004, lors d'une réunion présidée par l'ONUSIDA, un accord historique⁶ a été conclu entre les donateurs et les PED dans le but d'améliorer leur collaboration. Ils ont adopté trois principes fondamentaux pour une action concertée à l'échelon d'un pays : un cadre d'action contre le SIDA, qui fournit une base pour la coordination du travail de l'ensemble des partenaires ; une instance nationale de coordination du SIDA, à représentation large, multisectorielle ; et un système de suivi et d'évaluation à l'échelon national.

I.3 Profil des épidémies d'hépatites virales B et C dans les Pays en Développement

Dans un autre registre, les infections virales et plus particulièrement celles à hépatites B et C sont apparues très vite comme un sujet important de préoccupation dans le monde en lien avec l'infection par le VIH, du fait à la fois de leurs profils infectieux individuels et de leurs modes communs de transmission. Ainsi, plusieurs millions de personnes sont co-infectées par le VHC et le VIH, et par le VHB et le VIH. En Europe on estime que 40 % des patients infectés par le VIH sont co-infectés par le VHC et que 8 % d'entre eux sont porteurs de marqueur du VHB. La prévalence des co-infections C et B est conditionnée par l'origine géographique et ethnique⁷.

L'hépatite B transmise par contact avec le sang ou les liquides biologiques d'une personne infectée, à l'image du VIH, est causée par un virus 50 à 100 fois plus infectieux que celui du SIDA, le virus de l'hépatite B (VHB). L'hépatite B est aujourd'hui l'une des principales maladies humaines et pose un sérieux problème de santé publique à l'échelle mondiale.

⁶ The level of effort in the national response to AIDS: the AIDS Program Effort Index (API) – the 2003 Round. USAID et al ; 2003 ; Washington, Futures Group International.

⁷ Tous les chiffres donnés dans l'introduction sur les infections par le VHB et le VHC sont issus de : Point sur l'épidémie de VIH/Sida dans le monde fin 2004 ; OMS ; 2004

L'OMS estime à 2 milliards le nombre de personnes ayant été infectées par le virus ; se manifestant de manière aiguë mais aussi chronique, pouvant ainsi évoluer pendant plusieurs décennies, ce virus a donc un immense réservoir humain. Plus de 350 millions de personnes infectées deviennent des porteurs chroniques et peuvent transmettre le virus pendant des années. Les porteurs chroniques sont exposés à un risque élevé de décès par cirrhose du foie ou cancer du foie, maladies qui font environ un million de morts chaque année.

Dans la plupart des pays en développement (en Afrique subsaharienne, dans une grande partie de l'Asie et dans le Pacifique), les porteurs chroniques représentent 8% à 15 % de la population, zone de forte endémie. L'Amazonie et le sud de l'Europe orientale et centrale sont également très touchés. Au Moyen-Orient et dans le sous-continent indien, les porteurs chroniques représentent 5% environ de la population. L'infection est moins courante en Europe occidentale et en Amérique du Nord, où les porteurs chroniques représentent moins de 1% de la population.

L'hépatite B chronique répond à un traitement relativement efficace, mais il s'agit de médicaments (interféron notamment) dont le coût se chiffre en milliers de dollars ; les malades des pays en développement ne peuvent y accéder. Depuis 1982, un vaccin sûr et efficace est mis sur le marché. En 1991, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé une vaccination universelle⁸. Aujourd'hui, 116 pays ont ajouté ce vaccin à leur programme de vaccination systématique. Pourtant, ceux qui en ont le plus besoin, les populations des pays les plus pauvres, ne bénéficient pas de ce vaccin dont le prix est excessif pour leur gouvernement. Cette expansion vaccinale est donc une priorité importante dans les pays en développement.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause majeure d'hépatite aiguë et d'affection hépatique chronique, notamment la cirrhose et le cancer du foie. L'hépatite C, transmise principalement par contact direct avec du sang humain, a connu son expansion dans le monde par la transfusion de sang qui n'a pas été soumise à un dépistage et par la réutilisation d'aiguilles et de seringues non stériles.

On estime que 170 millions de personnes dans le monde sont des porteurs chroniques du VHC et que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année.

La prévalence des infections par le VHC dans certains pays d'Afrique, de Méditerranée orientale, d'Asie du sud-est et du Pacifique occidental -quand les données sont disponibles-

⁸ Recommandations de 1991 du groupe consultatif mondial des pays en développement, approuvées par l'Assemblée mondiale de la Santé en 1992.

est élevée par rapport aux pays de l'Amérique du Nord et de l'Europe. On estime à environ 6% la prévalence en Afrique et à 3% en Asie du sud-est. L'Égypte est le pays où la prévalence de l'hépatite C est la plus élevée au monde, atteignant 45% chez les plus de 40 ans en zone rurale. Le traitement de l'affection chronique (association d'interféron et d'un antiviral) est trop cher pour la plupart des malades des pays en développement. Le moyen le plus efficace de lutter contre l'hépatite C serait sans doute de réduire le risque de transmission nosocomiale du VHC (transfusions sanguines, injections à risque...) et les comportements à risque comme la consommation de drogues injectables.

Comme il n'a jamais été observé la moindre réponse protectrice (après une infection par le VHC) par une molécule chimique, ce qui constitue un obstacle pour le développement d'un vaccin, on ignore si le système immunitaire est capable de débarrasser l'organisme de ce virus. La recherche en la matière a donc beaucoup à faire.

I.4 Une agence de recherche dans le domaine du VIH/SIDA : l'ANRS

Devant ces constats et face à l'évolution catastrophique de l'épidémie de VIH/SIDA, problème national et international de santé publique, la France a mis en place dès 1992 un organisme public scientifique centralisant toutes les recherches françaises menées contre le SIDA, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS).

Riche de son expérience dans le domaine du VIH, et du fait de la situation épidémiologique des infections à hépatites virales B et C, l'agence s'est vue rapidement confier l'animation et le financement de la recherche sur les hépatites virales B et C. En mesure de transposer l'expérience acquise avec l'infection par le VIH, l'ANRS a adapté sa capacité de réaction et la flexibilité de son fonctionnement aux enjeux de la recherche sur les hépatites virales, la mission globale confiée à l'ANRS répondant ainsi à la nécessité de faire progresser la recherche fondamentale, clinique, thérapeutique et en santé publique sur ces maladies.

Les hépatites virales sont donc désormais intégrées aux priorités de l'agence, qui devient officiellement en 2005, l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS, sans changement d'acronyme).

La recherche orientée dans le domaine du VIH/SIDA vers les pays en développement a été immédiatement une priorité de l'ANRS lors de sa création. Mais un service spécifique aux recherches dans les pays en développement n'a été créé qu'en 1999 et la recherche sur les hépatites virales n'a été intégrée à ce service que récemment.

Les besoins dans ces domaines sont multiples et portent sur la recherche fondamentale, la recherche clinique, la recherche en sciences de l'homme et en économie de la santé. Ces recherches ont pour objectif d'obtenir des retombées concrètes pour les pays eux-mêmes et pour les personnes vivant avec le VIH/SIDA et/ou infectées par les hépatites virales.

I.5 Ethique des recherches

La recherche, riche de ses expériences heureuses comme malheureuses, et face aux progrès rapides des sciences médicales et biologiques, a imposé que l'on s'interroge régulièrement sur les implications éthiques de ces progrès.

A la fois soucieuse du respect des valeurs éthiques et consciente de l'inadéquation de nos processus de décisions éthiques dans le cadre d'essais menés au sud, l'ANRS a souhaité donner un cadre éthique aux recherches qu'elle soutient dans les PED. Elle a donc élaboré en 2002, en concertation avec les partenaires de l'agence dans les pays en développement, deux documents : la Charte d'Ethique de la Recherche dans les Pays en Développement, et le questionnaire éthique lié à cette charte.

Les travaux engagés par l'ANRS dans ces pays s'inscrivent ainsi dans le plein respect de ces documents, destinés aux chercheurs qui souhaitent collaborer avec elle.

La charte « énonce les principes et les engagements qui s'imposent dans tous les champs de recherches nord-sud menées sur l'homme soutenues par l'ANRS ».

Le questionnaire éthique a pour but de « transmettre à l'agence les modalités pratiques que le chercheur compte adopter dans sa recherche pour la mise en œuvre des principes de la charte ».

I.5 Problématique

Par ces deux documents, l'ANRS a élaboré un outil à deux volets qui affiche des valeurs fortes sur l'éthique des recherches menées en partenariat entre le Nord et le Sud et les promeut auprès des chercheurs.

Mais comment les valeurs énoncées ont-elles été comprises et interprétées ? Les chercheurs y ont-ils adhéré, se les sont-ils appropriées ? Nous essayerons de comprendre pourquoi et comment l'agence a élaboré un outil éthique dans un domaine précis à un instant donné. Quel était le but véritable des deux documents ? Comment ont-ils été reçus ? Leurs buts ont-ils été atteints ? L'agence s'est-elle donné les moyens pour y parvenir ? Les moyens mis en œuvre ont-ils été efficaces, adaptés et suffisants ?

Le travail de master qui vous est présenté dans ce mémoire va essayer de répondre à ces questions.

Il constitue l'amorce d'une réflexion plus large qui s'organisera autour d'une thèse doctorale sur la problématique de l'éthique des recherches dans l'épidémie du VIH/SIDA. Car au-delà de ces premières interrogations, des questions plus générales peuvent être posées. En effet, au travers de ces documents, on peut se demander si les recherches menées dans ce contexte « nord-sud » ont amélioré leur contenu éthique. Une initiative théorique permet-elle en pratique le respect et la valorisation de normes éthiques ? La production de textes de référence suffit-elle à faire respecter les principes qu'ils énoncent quand la responsabilité des actions dépend inéluctablement de comportements humains individuels ? En tant qu'institution, et dans la culture française de l'agence, l'ANRS se doit de véhiculer une image d'excellence à tous niveaux. Mais une institution publique comme une agence nationale présentant peut-être des conflits d'intérêts, doit-elle produire de l'éthique ? Et le peut-elle ? Quelle éthique est alors proposée et dans quel contexte ? Quelle est la place d'une telle institution dans la résolution des problèmes éthiques ? Quelle est la place de l'éthique dans une institution ? Comment prendre en compte des cultures différentes, des problématiques différentes et construire de nouveaux systèmes de valeurs en gardant une coopération équilibrée permettant de favoriser recherche et science de qualité dans les pays du Sud ? A-t-on le droit d'imposer à d'autres peuples, appartenant à d'autres cultures et ayant d'autres niveaux de développement, des standards admis paraissant évidents au Nord ? Et de manière pratique, comment partager les projets, leur mise en oeuvre, leurs résultats et leurs bénéfices ? Peut-on alors parler d'une éthique universelle ou d'une éthique contextuelle ?

II. Objectif et Prérequis

Les deux documents, la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement et le questionnaire éthique, qui sont l'objet principal d'étude de ce travail, sont utilisés au sein du service « Recherches dans les Pays en Développement » de l'ANRS. Ils font partie intégrante du dossier que les chercheurs doivent remplir afin de participer à l'appel d'offre pour l'obtention d'un financement.

L'objectif du travail proposé ici va tenter d'apporter des éléments de réponse aux questions posées dans la problématique par **l'analyse de « l'usage » des deux documents**. Ainsi, par l'étude des projets, c'est une **évaluation de l'impact et de la mise en application des documents et une appréciation de leur intégration au sein des projets**, qui seront effectuées. Une analyse de l'utilisation des principes énoncés dans les documents ainsi que de leur retranscription au sein du questionnaire ou des projets eux-mêmes a été réalisée et c'est en partie la compréhension et l'adhésion des chercheurs qui ont pu ainsi être appréhendées.

Afin de mener à bien cette analyse, des **prérequis** semblaient nécessaires. Il apparaissait effectivement important d'appréhender le **contexte** dans lequel les documents avaient pris naissance et avaient évolué. Cerner le positionnement de l'ANRS sur les valeurs énoncées dans l'outil qu'elle avait élaboré afin de mieux comprendre ces valeurs contribuait à une meilleure analyse de ceux-ci.

Le premier prérequis a donc été de connaître la structure de l'ANRS, ses missions et son fonctionnement. Puis il nous a semblé inévitable de saisir plus historiquement le cadre dans lequel les documents se plaçaient. Ainsi, un certain nombre de problématiques éthiques rencontrées dans ce type de recherche nord-sud ont été relevées. Enfin, une approche des deux documents « vierges » a été entreprise afin de comprendre leur genèse, leur conception et d'en analyser leur contenu en lien avec les valeurs théoriques attendues (valeurs éthiques fondamentales et valeurs éthiques par rapport aux recherches nord-sud). La corrélation entre les différents documents a aussi été faite. C'est ainsi un premier niveau de **validation « conceptuelle »** des documents qui a pu être établi.

Le but final de ce travail est de faire évoluer si nécessaire les documents, par modifications avec d'éventuels amendements et d'en proposer une révision ou une actualisation afin de produire un outil puissant, actuel, énonçant des principes compris, applicables et garantis pour les populations.

Suggérer et soumettre des réflexions nouvelles contribueront à des évolutions afin de perfectionner l'outil par une optimisation des moyens pour le mettre en place.

Une amélioration de l'appréhension et de la prise en charge des considérations éthiques rencontrées dans ce type de recherche serait alors effectuée. Ce travail pourrait ainsi permettre un suivi plus adapté des projets de recherche pendant leur réalisation sur le terrain et dans le retour des informations en vue d'une évolution des procédures de suivi et une amélioration des pratiques.

III. Méthodologie

Une présentation succincte de l'enquêteur sera d'abord effectuée puis les méthodes utilisées pour répondre aux prérequis ainsi qu'à l'objectif du travail seront détaillées.

III.1 L'enquêteur

L'enquêteur désigné pour ce travail est une personne extérieure à l'ANRS ; c'est une interne en pharmacie en disponibilité pour un Master de Recherche en Ethique médicale, au laboratoire d'éthique médicale de la faculté de médecine de Paris V ; elle collabore avec l'ANRS qui la finance pour cette mission.

Son travail est encadré à l'ANRS par le chef du service Recherches dans les Pays en Développement et par la responsable des affaires juridiques, doctorante en éthique médicale.

III.2 Méthodes utilisées pour les prérequis

La connaissance du cadre et du contexte de travail, la perception des problématiques éthiques des recherches nord-sud et la compréhension de la genèse de la charte (présentée en annexe 1) et du questionnaire (présenté en annexe 2) ainsi que des principes énoncés, ont été effectués grâce à une importante **recherche bibliographique**. Une revue et un recensement littéraire ont été réalisés, aussi bien en littérature nationale qu'internationale, textes ou articles de presse issus du droit, de la réglementation, des sciences humaines, sociales et médicales. Un certain nombre de références prennent source autour de l'éthique en général, de la recherche biomédicale et de la recherche dans les pays en développement. Des chartes, des avis de comités d'éthiques, des recommandations de bonnes pratiques cliniques issues d'autres institutions ont été consultés. Une **comparaison des contenus** de la charte et du questionnaire aux textes internationaux de référence a été effectuée. Une analyse plus didactique des documents dans le fond et la forme a aussi été faite.

Une approche descriptive puis interrogative sur le rôle effectif de la charte et du questionnaire sera ainsi réalisée.

La **présence physique** de l'enquêteur au sein des locaux de l'ANRS a également permis de mieux cerner le contexte de travail. Indépendant et libre de poser toutes les questions qu'il a souhaité aux services de l'ANRS, il a ainsi pu mené des entretiens informels avec différents membres de l'agence et notamment les personnes du service PED. Il a été soumis à la confidentialité exigée dans les protocoles de recherche et toutes les données recueillies ont

donné lieu à une **anonymisation** ; aucun nom permettant d'identifier dossiers, équipes, chercheurs ou patients ne figure donc dans ce mémoire.

L'enquêteur a également participé à la **réunion** biannuelle de l'instance d'expertise de l'ANRS qui examine les dossiers d'appel d'offres spécifiques des recherches dans les pays en développement -le comité scientifique sectoriel n°6, CSS6- (voir les détails dans IV.1.c). Certains comptes-rendus des différentes manifestations et réunions de travail concernant la conception de la charte, effectuées avec divers partenaires pour son élaboration, ont aussi été consultés.

Enfin, l'enquêteur a mené un **entretien semi-directif** avec l'un des auteurs de la charte, Monsieur Emmanuel Hirsch, directeur de l'espace éthique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris.

L'élaboration de la grille d'entretien a été construite en vue de connaître l'implication de l'auteur dans la genèse de la charte afin de comprendre le contexte dans lequel ont été pensés et élaborés les documents, les objectifs recherchés et les souhaits sur leur évolution éventuelle du point de vue de l'auteur. Des précisions sur certains principes de la charte ou sur certaines des questions du questionnaire ont été demandées. La grille d'entretien est présentée en annexe 3.

III.3 Méthodes utilisées pour l'objectif principal du travail

III.3.a Etude rétrospective

L'analyse de l'impact des documents au sein des projets de recherche a été réalisé grâce à l'**étude rétrospective** des dossiers d'appels d'offres concernant spécifiquement **les recherches menées dans les pays en développement** et soumis pour financement au service PED de l'agence.

Deux fois par an, l'ANRS lance un appel d'offres ouvert à toutes les équipes de chercheurs souhaitant obtenir le financement de travaux de recherche concernant tous les domaines d'intervention de l'agence. Ces chercheurs sont des chercheurs français ou rattachés à un laboratoire français et des chercheurs « du sud », soumettant en partenariat des projets de recherche menés dans les PED. Ils renseignent un dossier d'appel d'offres spécifique aux recherches PED. Des structures spécifiques de l'agence, les comités sectoriels scientifiques

(CSS), étudient alors ces demandes. Les recherches spécifiques PED font l'objet de l'expertise du comité scientifique sectoriel n° 6, spécialiste de ces recherches.

Ce sont **85 dossiers spécifiques PED présentés lors de 5 appels d'offres** qui ont été étudiés.

Ces 5 appels d'offres sont les deux appels d'offres de 2003, les deux appels d'offres 2004 et le premier appel d'offres 2005.

Le premier appel d'offres 2003 (ouverture en septembre 2002 jusqu'en mars 2003) correspond à la date de parution de la charte (mai 2002) et au premier appel d'offres où le questionnaire éthique, mis en place au niveau du service PED, a été rempli pour la première fois par les chercheurs, en tant que pièce intégrante du dossier d'appel d'offres.

L'étude des dossiers s'est faite à partir de la consultation de toutes les pièces qui le constituent (archivées au secrétariat du service PED) incluses et fournies lors de la soumission du projet au CSS6. Les documents suivants ont été consultés : le projet papier intégral « présentation générale du projet de recherche » du dossier d'appel d'offres de l'agence, avec une attention particulière sur « la présentation détaillée du projet de recherche » (présentée en annexe 4) ; les rapports d'expertise du CSS6 (pour chaque projet, certains membres du CSS6 sont désignés comme rapporteurs, ils font alors un rapport sur ce projet, voir détail en IV.1) ; les comptes-rendus du service PED et du CSS6 ; les avis de comités d'éthiques locaux ou nationaux du pays où se déroule la recherche consultés à son sujet ; les courriers ou autres pièces supplémentaires ainsi que les réponses au questionnaire éthique.

Des lectures successives des dossiers ont été réalisées ; au fur et à mesure de celles-ci, un certain nombre de critères se sont révélés intéressants pour démontrer comment les chercheurs prenaient en considération les principes énoncés dans la charte et comment ils abordaient et répondaient à leurs problèmes éthiques en s'aidant des documents. Ainsi, la compréhension des chercheurs sur les documents et leur impact au sein des projets de recherche a été mise en évidence.

Une grille de lecture (présentée en annexe 5) a donc été construite en fonction des critères choisis afin d'effectuer une analyse exhaustive et objective des projets en lien avec les deux documents. Ce sont à la fois des critères administratifs, scientifiques et éthiques qui ont été analysés. Le choix et l'étude des critères ont été effectués comme présentés ci-après.

i. Première lecture des dossiers

Les dossiers ont tout d'abord été anonymisés.

La première lecture des dossiers s'est attachée à répertorier les projets en fonction de **critères « administratifs »** afin de mieux percevoir les différents projets proposés à l'agence. Les dates de soumission des dossiers, l'obtention ou non d'un financement, le type de pathologie (VIH, Hépatites B et C) et les secteurs d'activité (recherches fondamentale et clinique, recherches en sciences humaines et sociales et en économie de la santé) dans lesquels les objectifs de recherche s'intégraient, ont donc été relevés.

ii. Deuxième lecture

Une deuxième lecture a ensuite été réalisée afin de mettre en place une grille d'analyse des dossiers en fonction de critères. Ceux sont à la fois des critères correspondant à **certains principes généraux énoncés dans la charte** et des critères relevant de la **qualité scientifique des projets** qui ont été retenus. Dans les deux cas, la question principale était de savoir si les chercheurs se prononçaient dans le projet sur ces critères et comment ils le faisaient le cas échéant. Les expertises des rapporteurs, les comptes-rendus du service PED et du CSS6 et différentes notes de comités d'éthiques locaux ou nationaux ont été utilisés comme support de ces appréciations. Ce qui nous a semblé le plus pertinent a été de ne relever que les appréciations plutôt **négatives** ; et il suffisait **qu'une des pièces étudiées émette un commentaire négatif pour que le projet soit classé « négativement » par rapport au critère étudié.**

iii. Troisième lecture

Ensuite, lors de cette lecture, c'est un relevé des **problèmes éthiques, non seulement** soulevés dans les pièces consultées mais aussi sous-jacents et relevés par l'enquêteur lui-même, qui a été effectué ; ce dernier point constitue une différence méthodologique. En effet, lors des lectures précédentes, seule l'appréciation au travers des pièces du dossier sur les critères étudiés était prise en compte, **quelque soit l'avis personnel de l'enquêteur**, pour des raisons de compétence et de respect d'objectivité. Lors de cette lecture, l'enquêteur, face à une étude de critères plus proches de son champ d'action, a trouvé intéressant de prendre en compte son avis ; par les acquis de cette année de Master et par la bibliographie effectuée pour ce travail, il a donc estimé acceptable de considérer son avis lorsqu'il différait des remarques des pièces du dossier. Ce point sera précisé lors de la présentation des résultats concernant cette série d'analyse (en IV. 3. e).

Une fois que le relevé de ces problèmes éthiques a été effectué, nous avons cherché à savoir si un moyen de les résoudre semblait être envisagé dans la charte.

Dans un deuxième temps, cette lecture a également permis de noter les projets qui avaient - ou non - un **chapitre spécifique « éthique »** et quelles notions y étaient alors abordées.

Enfin, tous les projets ont été classés en fonction de la **présence d'un formulaire de consentement et d'une notice d'information fournis** au sein du dossier. Une étude rapide de ces deux documents a été faite le cas échéant, afin d'appréhender leur justesse contextuelle.

iv. Lecture des questionnaires éthiques

Les réponses aux questionnaires éthiques ont fait l'objet d'une étude particulière plus approfondie. Deux analyses ont été menées : d'abord **questionnaire par questionnaire** le nombre et la qualité des réponses ont été notés. Différentes catégories de réponses ont ainsi été mises en évidence, selon qu'elles apparaissaient correctes ou pertinentes par rapport au projet, incorrectes, justifiées ou non. Puis, l'étude des questionnaires s'est faite **question par question** afin de mettre en évidence les questions les mieux comprises, les moins bien comprises, celles qui semblaient apporter le plus d'information, celles qui semblaient être le plus sujette à des interprétations différentes et celles qui semblaient susciter une réflexion appropriée des chercheurs.

La finalité de cette analyse était de savoir dans quels cas le questionnaire éthique, au travers de ses réponses et par rapport au projet, apportait - ou non - des informations supplémentaires, la qualité de ces informations et grâce à quelles questions.

v. Etude de deux projets soumis avant la publication de la charte

Pour étayer cette étude, deux dossiers proposés à l'agence avant la mise en place de la charte ont été lus ; ceux-ci présentaient un aspect particulièrement intéressant de par leur projet de recherche qualifié de « non éthique » par les membres de l'instance d'expertise des projets, le CSS6. Ils nous ont servi d'exemples en tant que projets qualifiés de « non éthiques » par les experts. Ces projets ne feront pas l'objet d'une présentation particulière mais ils ont aidé à l'élaboration de la grille d'analyse.

III.3.b Etude prospective

Pour permettre d'avoir un aperçu plus complet de la perception des chercheurs sur les documents, une **étude prospective** a été réalisée auprès de personnes impliquées directement ou indirectement dans la conception de la charte et du questionnaire, dans leur utilisation ou dans l'application concrète des principes qui y sont énoncés. Des **entretiens semi-directifs** ont ainsi été conduits. Le premier contact a été établi par e-mail puis par téléphone et les entretiens ont été réalisés en face à face ou par téléphone. Les deux documents leur étaient envoyés avant l'entretien lors de la prise de contact et il leur était rappelé que, pour une entrevue plus constructive, il était souhaitable de relire les documents au préalable.

Le choix des personnes s'est fait parmi des chercheurs ayant déjà collaboré avec l'ANRS, des représentants associatifs (notamment membres du CSS6) et des représentants institutionnels de différentes structures de l'agence.

Le souhait par rapport à l'échantillon choisi était d'avoir un panel le plus représentatif possible de personnes responsables de projets de recherche, concernées par le sujet et ayant une connaissance de la charte et du questionnaire. Ainsi, des personnes des pays du nord comme des pays du sud ont été sélectionnées, avec des intérêts ou des spécialisations en recherche sur des problématiques différentes (VIH et hépatites B et C, recherche clinique, fondamentale, en sciences sociales), ayant une lecture différente des documents et concernées à différents niveaux par la recherche nord-sud.

Au total, **treize** personnes ont été interrogées : cinq chercheurs du nord et quatre chercheurs du sud, un représentant associatif du nord et un du sud, et deux institutionnels.

La grille d'entretien (présentée en annexe 6) a été construite afin de travailler sur plusieurs axes. Nous avons tout d'abord interrogé les personnes sur des questions larges : l'importance - ou non - pour elles qu'une institution comme l'ANRS, se dote d'un texte éthique ; leur « niveau » de connaissance préalable spécifique de « l'éthique » (définition d'un problème éthique, critères personnels de protection des personnes lors d'une recherche, niveau de formation, expérience dans le domaine...). Ensuite, nous avons cherché à connaître leurs impressions et leurs façons d'appréhender les problèmes « éthiques » rencontrés sur le terrain dans le cadre de projets de recherche futurs ou passés. Ensuite de manière plus concrète, les « aides » que pouvaient apporter les documents vis-à-vis de ces difficultés de « terrain » ont été appréhendées. L'opinion générale de chaque personne sur la charte et le questionnaire, leur connaissance précise des documents ainsi que l'utilisation qu'ils en font (rôle et apport de chacun de ces documents dans leur projets de recherche ;

influence des documents dans la conception des projets, leur réalisation ou même leur analyse) ont aussi été sondés. C'est d'un point de vue interprétatif plutôt que textuel, que la compréhension des documents, et notamment des questions, a été approchée ; en effet il nous a semblé intéressant de savoir non seulement si les personnes interrogées avaient compris la question ou la notion abordée dans tel principe mais surtout de savoir comment elles les avaient compris afin de pouvoir travailler sur l'hétérogénéité éventuelle des interprétations. De même, nous avons cherché à savoir si les documents semblaient adaptés à leur pratique et connaître leurs souhaits éventuels de modification des documents.

Les analyses de cette partie du travail étant en cours de réalisation, les résultats ne seront pas donc pas détaillés dans ce mémoire ; mais les données déjà collectées ont permis, par ouverture du débat avec des chercheurs concernés par cette problématique, d'alimenter et d'enrichir l'ensemble du mémoire et notamment la discussion.

Cette partie a permis de commencer à entrevoir **l'intégration réelle pratique** des deux documents, sur le terrain, dans les projets de recherche proposés à l'ANRS ainsi que des pistes de réflexion pour des propositions éventuelles d'évolution des documents.

IV. Résultats

L'objectif principal de ce mémoire de Master réalisé par le travail rétrospectif sera présenté dans ce chapitre en quatrième partie.

Pour une meilleure compréhension de celle-ci, l'enquêteur relativement novice en matière de recherche nord-sud a tout d'abord essayé d'en établir un cadre large.

Cela a permis d'une part de mieux connaître l'ANRS, de comprendre pourquoi et comment des textes régissant la recherche étaient nés, à quelles problématiques (spécifiques ?) la recherche nord-sud pouvait être confrontée et d'autre part d'appréhender l'intégration de la charte et du questionnaire éthique de l'ANRS dans ce cadre.

Une présentation de l'agence sera donc faite dans un premier temps. Puis par une approche historique, un exposé bibliographique de textes référents en matière d'éthique de la recherche et en particulier de la recherche nord-sud, sera effectué. De cet exposé, un certain nombre de principes éthiques fondamentaux de la recherche vont émerger.

C'est en dernière partie que la charte d'éthique de l'ANRS et son questionnaire seront présentés. En confrontant les valeurs énoncées dans ces documents à celles émergées de la recherche bibliographique préalablement réalisée, nous pourrons ainsi montrer comment elles sont reprises - ou non - dans la charte, et ainsi quelle position a voulu prendre l'agence en élaborant son propre référentiel.

IV.1 L'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites virales : Présentation, missions, structure et organisation⁹

Créée en 1992, l'ANRS est un groupement d'intérêt public, composé de personnes appartenant aux Ministères - en charge de la Recherche, de la Santé et des Affaires étrangères- et aux principaux organismes de recherche français - l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut Pasteur et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD).

L'ANRS permet de réunir dans une même structure l'ensemble des moyens humains, intellectuels, financiers et matériels d'origine publique ou privée nécessaires pour la conduite de recherches scientifiques.

Elle promeut et finance des projets de recherche dans tous les champs scientifiques qui relèvent de sa compétence. Ainsi elle s'intéresse à l'ensemble des recherches sur le

⁹ Les informations présentées ici peuvent être retrouvées sur le site Internet de l'ANRS, www.anrs.fr

VIH/SIDA (et des recherches sur d'autres rétrovirus dès lors qu'elles sont utiles à la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le VIH) et à l'ensemble des recherches sur les hépatites virales B et C, aussi bien en recherche clinique, recherche fondamentale, recherche en sciences sociales et en économie de la santé.

L'ANRS est composée de 7 services - 5 scientifiques, un service administratif, juridique et financier et un service chargé de l'information et de la communication - ainsi qu'un conseil d'administration, un conseil scientifique, des comités scientifiques sectoriels (CSS), des actions coordonnées (AC) et des groupes de travail (GT).

Les services scientifiques sont le service Recherches clinique et thérapeutique sur le VIH/SIDA, le service Recherches fondamentale et vaccinale dans le domaine du VIH/SIDA, le service Recherches fondamentale, clinique et thérapeutique sur les hépatites virales, le service Recherches en Santé Publique et en sciences de l'homme et de la société et le service Recherches dans les pays en développement.

Nous ne présenterons ici que le service chargé de la recherche dans les pays en développement, qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce travail.

IV.1.a Le service « Recherches dans les pays en développement » et les sites

Ce service assure l'animation, la coordination des activités de recherche spécifiques PED, leur administration générale, la gestion des sites ANRS (voir paragraphe suivant) et le soutien scientifique aux équipes. Il travaille en étroite collaboration avec les autres services de l'ANRS, du fait de son domaine d'intérêt multidisciplinaire. Enfin, il est en contact régulier avec le Ministère des Affaires étrangères.

Le service PED est composé d'un responsable - chef de service, directement sous la direction du directeur de l'agence -, d'une secrétaire et de 2 chargés de mission qui s'occupent de la mise en place, administrative, financière et logistique, des projets de recherche, du suivi des recherches, des conseils scientifiques sur sites et de tout autre manifestation liée aux recherches dans les PED.

C'est au sein de ce service que la charte d'éthique et le questionnaire sont utilisés.

Les **sites** ANRS sont des structures opérationnelles implantées dans sept pays en développement : quatre se trouvent sur le continent africain (au Sénégal, au Burkina Faso, au Cameroun et en Côte d'Ivoire) ; deux sont présents sur le continent asiatique (au Cambodge et au Vietnam) ; un site est établi en Amérique latine, au Brésil.

Leur activité est dirigée par deux coordonnateurs, un coordonnateur « Sud » et un coordonnateur « Nord » nommés par l'ANRS en concertation avec le pays. Les sites font l'objet d'investissements pérennes de la part de l'ANRS en termes d'équipements, d'infrastructures et de personnel.

Le budget annuel propre de chaque site est d'environ 200 000 euros. Les installations sont cédées aux pays où elles sont implantées. Un conseil scientifique regroupant les participants aux programmes de recherche fait le point annuellement : sur le site ; sur sa situation et ses perspectives scientifiques, logistiques, financières ; et sur les programmes de formation. Ces réunions ont lieu en présence du directeur de l'ANRS et d'un représentant du ministère des Affaires étrangères français.

IV.1.b Les actions coordonnées (AC) et les groupes de travail (GT)

Les **actions coordonnées** sont des structures créées et fermées en fonction des orientations scientifiques jugées prioritaires par l'ANRS. Elles ont pour mission d'assurer l'animation scientifique dans un champ de recherche spécifique. Elles visent à mobiliser les équipes et les chercheurs compétents et à faire émerger des projets de recherche. La plupart des projets doivent être évalués dans le cadre des appels d'offres de l'ANRS par les comités scientifiques sectoriels.

Les AC sont constituées d'experts français et étrangers ; elles se réunissent aussi souvent que nécessaire. Les réunions permettent de suivre la réalisation des recherches en cours, de les réorienter si nécessaire, et d'élaborer de nouveaux projets.

Trois actions coordonnées sont spécifiquement consacrées aux recherches dans les pays en développement : l'AC 12 « recherches dans les pays en développement », l'AC 26 « microbicides et prévention de la transmission sexuelle du VIH » et l'AC 27 « évaluation économique des traitements antirétroviraux dans les pays du Sud – ETAPSUD ».

Les **groupes de travail** participent à l'animation de la recherche et élaborent des propositions dans des domaines jugés urgents et émergents mais pour lesquels la maturité de la réflexion scientifique est insuffisante, et les forces de recherche encore à structurer, pour constituer une action coordonnée. Certains groupes de travail donneront naissance à une AC, d'autres disparaîtront faute d'intérêt pour la problématique.

Leur fonctionnement est souple : 5 à 20 membres se réunissent à une périodicité et pour une durée variables, en fonction des travaux. Les GT se réunissent sur des thématiques spécifiques.

A ce jour, 3 groupes de travail sont constitués pour la recherche dans les pays en développement : le GT 15 « techniques alternatives en virologie » ; le GT 16 « prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant » ; le GT 17 « épidémiologie moléculaire du VIH ».

IV.1.c Les instances d'expertises : les comités scientifiques sectoriels (CSS) - le CSS spécifique des pays en développement : le CSS6

Les comités scientifiques sectoriels évaluent les dossiers soumis à l'agence dans le cadre de ses deux appels d'offres annuels.

Les CSS sont composés d'au moins huit membres dont, dans la mesure du possible, un tiers d'experts étrangers francophones. Les membres sont nommés par le directeur de l'ANRS. Ils sont renouvelés par moitié tous les deux ans. Leurs présidents sont nommés par le conseil d'administration sur proposition du directeur.

Les CSS se réunissent deux fois par an, après la clôture des appels d'offres qui intervient à la mi-mars et à la mi-septembre de chaque année.

Les CSS examinent, chacun dans leurs domaines de compétences, trois types principaux de demandes : les projets de recherche, les bourses de recherche et les contrats d'initiation (visant à évaluer la faisabilité d'une recherche).

Il existe actuellement six CSS. A chacun d'entre eux est attaché un domaine de compétence, celui consacré aux « Recherches dans les PED » est le **CSS6**.

Ce comité instruit les dossiers relatifs aux recherches cliniques et thérapeutiques et en santé publique, sciences de l'homme et de la société dans l'infection VIH et les hépatites virales dans les pays en développement.

L'enquêteur a assisté à la dernière réunion du CSS6 fin juin 2005, clôturant le deuxième appel d'offres 2005, afin de bien comprendre comment se déroulaient ces réunions, comment étaient construits les avis finaux du CSS6 et sur quoi s'appuyaient les comptes-rendus des réunions ayant contribué à l'analyse de la charte et du questionnaire lors du travail rétrospectif.

Une particularité pour l'évaluation des dossiers PED est à préciser ici. Pour ces projets, deux CSS évaluent les demandes : le CSS6, comme cela vient d'être décrit et un CSS spécifique du domaine du projet (par exemple, un projet de recherche en sciences humaines et sociales est aussi instruit par le CSS5, responsable des sciences humaines et sociales ; un projet de recherche fondamentale sera instruit aussi par le CSS1, expert de la recherche fondamentale). Lors de la réunion du CSS6, un compte-rendu de l'évaluation du CSS spécifique est rendu.

Dans l'approbation finale du projet, seront prise en compte à la fois sa pertinence dans le domaine et sa qualité scientifique intrinsèque.

i. Examen des projets au sein du CSS6

Une vérification des projets est faite à leur réception au sein de l'agence par le service PED afin de constater qu'ils sont complets. L'ensemble des pièces justificatives à fournir est composé du dossier d'appel d'offre ; du questionnaire éthique ; des avis des autorités nationales de santé et plus particulièrement des instances compétentes en éthique. Les signatures des différents partenaires de la recherche sont également vérifiées.

Des relances sont alors entreprises s'il manque des pièces. En théorie, seuls les projets complets participeront à l'appel d'offre ; mais en pratique, certaines pièces ne pouvant être obtenues qu'après acceptation finale de financement de l'agence (difficultés logistiques pour l'obtention des avis des autorités nationales ou des comités éthiques par exemple), le service les admet par la suite.

ii. Déroulement des réunions biannuelles

Le CSS6 actuel est composé d'un président, d'un co-président, de 22 membres, représentants du nord et du sud. Parmi ces membres, des représentants du Ministère des Affaires Etrangères, des chercheurs de compétences différentes (médecins ou non, méthodologiste, économiste, immunologiste, anthropologue, épidémiologiste, virologue, démographe), des associatifs représentant le nord et le sud, un représentant de l'OMS et un représentant de l'association Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER). Tous les membres ne sont pas votants mais une large représentation a cette vocation.

Il est intéressant de noter que les membres n'ont pas de formation particulière en éthique, même si la plupart affichent un intérêt et une compétence évidente dans ce domaine.

Il n'y a pas de règlement intérieur propre au CCS6. C'est le président, en concertation avec les membres, qui définit les « règles » de fonctionnement des réunions, conformément au règlement intérieur de l'agence.

A chaque appel d'offre, les membres du CSS6 se réunissent dans leur ensemble. Ils ont tous eu une copie du dossier complet pour examen, au préalable de la réunion.

Des rapporteurs sont désignés par le service PED et le président du CSS6 en fonction de leur domaine de compétence ; en général, ce sont deux experts membres du CSS6 plus un expert extérieur quand le dossier nécessite des compétences particulières à la limite technique des membres du CSS6 afin d'augmenter la qualité des expertises (c'est la « double évaluation des CSS » spécifique aux dossiers PED). Ils examinent chaque projet en détail dans un délai de 1 à 2 mois avant la réunion. Chaque rapporteur évalue scientifiquement, stratégiquement, financièrement et éthiquement selon sa compétence et sans conflit d'intérêt le ou les projets qui lui ont été confiés. Lors de la réunion, les rapporteurs exposent leurs expertises à l'ensemble des membres du CSS6.

Ensuite la discussion est ouverte ; la prise de parole est volontaire sans ordre prédéfini ni caractère obligatoire ; le président, qui peut être également rapporteur, peut prendre part au débat mais a aussi un rôle de médiateur.

L'ensemble des discussions doit rester confidentiel au CSS6 ; si un des membres présente un conflit d'intérêt avec l'un des projets présentés, celui-ci ne participe pas à la discussion et sort physiquement de la réunion.

Les projets sont discutés et seront ensuite évalués et notés selon leurs qualités scientifiques, méthodologiques, les objectifs recherchés, le budget demandé, les partenaires locaux... L'importance des considérations éthiques peut également faire l'objet du débat ; lors de la réunion à laquelle l'enquêteur a assisté, les problèmes éthiques ont été peu débattus mais il convient de dire aussi que l'ensemble des projets présentés semblaient, sans en avoir approfondi le sujet, être soucieux du respect de la personne humaine. On peut noter aussi que le questionnaire éthique ne semble pas être beaucoup discuté en tant que tel, bien que les rapporteurs, comme l'ensemble des membres, ont connaissance du questionnaire autant que des autres pièces du dossier.

iii. Les votes et le financement

Après débat, chaque projet fait l'objet d'un vote à bulletin secret à la majorité en deux temps. Un vote de prise en considération de la pertinence du projet quant aux champs de recherche de l'ANRS est d'abord effectué. Le résultat est annoncé ouvertement en nombre de oui et de non. Puis, un vote d'interclassement est réalisé pour les projets retenus par le

CSS6 (lors du vote précédent) afin d'établir un ordre de priorité. Le résultat noté n'est annoncé qu'à la fin de la réunion, lorsque tous les dossiers ont été examinés.

Le palmarès des avis notés est alors transmis au directeur de l'ANRS qui arrête une décision de financement en fonction des priorités scientifiques et des capacités budgétaires. Certains des projets acceptés et notés par le CSS6 ne seront donc pas financés mais auront été « validés » conceptuellement et scientifiquement. Et de façon exceptionnelle, certains projets mal classés pourraient être financés. Les choix du directeur reflètent ainsi l'orientation scientifique qu'il souhaite donner à l'agence.

Les avis du CSS6 seront transmis aux équipes qui n'ont pas obtenu de financement. Le CSS6 leur fait part sous forme de comptes-rendus des points qui ont animé le débat.

Certains des projets refusés pour financement seront cependant encouragés à être reformulés lors d'un prochain appel d'offres ; les chercheurs devront alors y apporter des modifications, qui peuvent aller de simples précisions méthodologiques, un resserrement plus sévère des objectifs, des partenaires locaux plus intégrés... Des considérations éthiques peuvent également requérir des approches différentes ; le budget peut également demander à être revu...

Il est important de préciser dès à présent que tous les projets ayant obtenu un accord pour financement, sont soumis à des critiques, des suggestions, voire acceptés sous réserve de modifications. Ainsi, tous les projets financés seront retravaillés avec différents services de l'agence, dont plus particulièrement le service PED ; de même, une action coordonnée ou un groupe de travail, seront la plupart du temps mis en place pour une amélioration effective de la recherche soutenue. Le protocole de recherche pourra alors être modifié, corrigé et adapté, ainsi que les formulaires d'information et de consentement...

IV.2 Exposé bibliographique de textes régissant la recherche

Quatre textes semblent être considérés aujourd'hui comme fondamentaux et incontournables pour celui qui entreprend de mener une recherche sur l'homme. Ces textes, le Code de Nuremberg, le Déclaration universelle des droits de l'homme, la Déclaration d'Helsinki et le rapport Belmont, ont sans doute permis de construire nos bases actuelles de réflexion et de pensée sur la recherche et sur l'éthique de la recherche. Ils sont le résultat d'une volonté de « recadrer » médecine et recherche à des époques non si lointaines où ces deux termes

étaient quasi synonymes d'expérimentation, comme peut en témoigner une phrase de Claude Bernard : « La nouvelle médecine sera expérimentale ou ne sera pas »¹⁰.

Comme nous allons le voir, ces réflexions ont émergé à la fois des instances politiques, du monde scientifique et d'une communauté plus philosophique lucide et clairvoyante de la situation. Georges Canguilhem affirmait à ce propos « On ne soigne, c'est à dire on n'expérimente, qu'en tremblant »¹¹.

Un certain nombre d'autres textes ont ensuite vu le jour en prenant comme « standard » ces quatre textes fondamentaux et ont ainsi fait évoluer leurs principes, en les « adaptant » aux situations, aux époques et aux défis que le corps scientifique n'a cessé de lancer.

Dans un même temps, la recherche a connu un développement mondial considérable et c'est ainsi que sont apparus des textes plus spécifiques sur l'éthique de la recherche nord-sud.

Devant l'ampleur de ces problématiques, l'enquêteur s'est restreint à ne présenter que les références qui lui sont parues inévitables, aussi bien françaises qu'internationales relevant du domaine législatif comme déclaratif et se positionnant à la fois sur l'éthique de la recherche en générale et plus spécifiquement l'éthique de la recherche nord-sud. Ce choix peut concourir à faire ressentir cette partie du travail comme probablement incomplète et inachevée mais l'enquêteur, conscient de cela, tentera d'approfondir ce sujet pour la thèse. Au fil de cet exposé, il a été choisi de souligner dans le texte, les valeurs importantes et/ou nouvelles issues des textes présentés. Confrontées dans leur ensemble en troisième partie aux valeurs énoncées dans la Charte d'éthique de l'ANRS, elles permettront ainsi de redéfinir pour l'enquêteur la base des principes éthiques à considérer comme fondamentaux.

IV.2.a Les quatre textes fondateurs de l'éthique de la recherche et du respect de la personne humaine – Contexte historique

i. Le Code de Nuremberg¹² (présenté en annexe 7)

Rédigé en 1947, il constitue le premier code d'éthique international. Il naît du procès d'une vingtaine de médecins allemands comparaisant devant la justice militaire américaine pour crimes contre l'humanité, face aux atrocités nazies commises pendant la seconde guerre mondiale.

¹⁰ Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. C. Bernard ; 1966 ; Garnier-Flammarion

¹¹ Le normal et le pathologique. G. Canguilhem ; 1966 ; PUF

¹² Code de Nuremberg, 1947, <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> puis textes internationaux

Le Code de Nuremberg appuie ses dix principes sur le respect de la personne et de son consentement (essentiellement le principe 1) et la responsabilité du chercheur (conditions d'expérimentation d'ordre procédural, pour les 9 autres principes).

Ces principes sont résumés ci-après :

- le consentement du sujet humain est absolument essentiel,
- l'expérimentation doit conduire à des résultats pour le bien de la société,
- l'expérimentation doit être basée sur les résultats issus d'expériences sur des animaux,
- l'expérimentation doit éviter toute souffrance physique et mentale inutile,
- aucune expérience ne peut être conduite si la mort ou une infirmité peuvent en découler,
- le degré de risque pris en compte ne peut pas excéder celui déterminé par l'importance humanitaire du problème à résoudre par l'expérience,
- toutes les précautions doivent être prises pour le sujet,
- l'expérience ne peut être conduite que par des personnes qualifiées,
- le sujet doit avoir la liberté d'interrompre sa participation à l'expérimentation,
- durant le cours de l'expérimentation, l'investigateur doit pouvoir, en âme et conscience, retirer un sujet de l'expérimentation s'il juge que l'expérimentation peut provoquer des conséquences dommageables pour ce sujet.

Repris par le corps médical, avec la définition et la proclamation du droit à la santé par l'OMS¹³ en 1948, il a eu pour résultat d'affirmer des normes de recherches idéales très haut placées, significatives d'une soif de renouveau et de reconstruction, voire même de création d'une éthique considérée d'emblée comme universelle.

ii. La Déclaration Universelle des Droits de l'Homme de 1948¹⁴ (présentée en annexe 8)

Moins axée sur l'éthique de la recherche que sur une éthique plus générale de la personne humaine, elle constitue la référence internationale obligée en matière de respect de la personne, de préservation de la vie privée et de protection vis-à-vis de toute forme de discrimination. Issue d'un mouvement moderne de réaffirmation des droits de l'homme en 1945, elle est rédigée pour définir les droits des hommes énoncés de manière générique dans la charte des Nations unies ; elle décrit les relations entre les états et les individus et les limites et obligations de ce qui peut être fait ou pas entre eux. Sans obligation juridique, la plupart des pays y font référence dans leur constitution et c'est ainsi que les droits énoncés y apparaissent comme universels, séculiers et inhérents à toute personne.

¹³ Première Assemblée mondiale de la Santé, Genève, du 24 juin au 24 juillet 1948 : Séances plénières (Comptes rendu in extenso) : Commissions principales (procès-verbaux et rapports) : Résumé des résolutions et décisions. (Décembre 1948). 399 pages. <http://www.who.int/library/historical/access/who/index.fr.shtml>

On pourrait citer par exemple, la Charte Africaine des droits de l'homme et des peuples¹⁵ (entrée en vigueur en 1986) qui, reprenant la Déclaration Universelle des droits de l'homme, réaffirme « la liberté, l'égalité, la justice et la dignité comme des objectifs essentiels à la réalisation des aspirations légitimes des peuples africains ».

iii. La Déclaration d'Helsinki¹⁶ (présentée en annexe 9)

Ecrite en 1964 par l'Association Médicale Mondiale, elle succède au Code international d'éthique médicale de 1949¹⁷, dictant les devoirs généraux des médecins envers les patients. Emanant des institutions médicales, elle marque ici une volonté de contrepois par rapport au pouvoir politique.

Elle constitue la charte de la recherche médicale, mettant en évidence la dépendance du patient par rapport au médecin qui, à sens unique, lui communique l'information et recueille son consentement. Elle insiste comme l'avait initié le Code de Nuremberg sur la notion de consentement éclairé, mais celui-ci semble encore ici être en balance avec certaines considérations scientifiques, certes importantes, mais rigoureusement réaffirmées. Elle vient donc comme un ensemble de recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales.

Ces recommandations portent principalement sur les points suivants :

- l'expérimentation doit avoir été préalablement réalisée en laboratoire et sur l'animal,
- l'expérimentation doit faire l'objet d'un protocole expérimental à soumettre à un comité de lecture,
- les personnes qui effectuent la recherche doivent être qualifiées,
- le but visé doit être en rapport avec le risque encouru par le sujet,
- les risques et les avantages prévisibles pour le sujet doivent être évalués,
- le respect de l'intégrité et de la vie privée doit être garanti,
- les risques potentiels doivent être mesurés,
- le respect de l'exactitude des résultats en cas de publication doit être garanti,
- le sujet doit être informé avant sa participation à la recherche,
- l'obtention du consentement éclairé du sujet est obligatoire,

¹⁴ Déclaration Universelle des Droits de l'Homme, adoptée par l'assemblée générale dans sa résolution 217 a (iii) du 10 décembre 1948, <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> puis textes internationaux

¹⁵ Charte Africaine des droits de l'homme et des peuples, 1986, http://www.aidh.org/Biblio/Txt_Afr/instr_81.htm

¹⁶ La déclaration de l'Association médicale mondiale adoptée par la 18^{ème} Assemblée générale à Helsinki en juin 1964 et amendée par la 29^{ème} Assemblée générale à Tokyo en octobre 1975, par la 35^{ème} assemblée générale à Venise en octobre 1963, par la 41^{ème} Assemblée générale à Hong Kong en septembre 1989, par la 48^{ème} Assemblée générale à Somerset West en octobre 1996 et par la 52^{ème} Assemblée générale à Edimbourg en octobre 2000, <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> puis textes internationaux

¹⁷ Code international d'Ethique Médicale de l'AMM, 1949, <http://www.wma.net/f/policy/pdf/17a.pdf>

- l'obtention du consentement éclairé du sujet mineur auprès de son représentant légal est obligatoire,

- la recherche doit répondre à un objectif acceptable sur le plan éthique.

La plupart des principes énoncés dans le Code de Nuremberg sont donc repris mais on peut voir émerger la notion nouvelle de « comité de lecture », d'évaluation du rapport bénéfice-risque, le consentement non plus seulement essentiel (comme dans le Code de Nuremberg) mais aussi obligatoire, éclairé et cela aussi pour les personnes mineures.

Plusieurs versions sont venues modifiées significativement la première et contribuent à apporter des valeurs nouvelles et où la notion fondamentale du consentement de la personne semble plus prioritaire que les notions du « devoir » des investigateurs vis-à-vis des mesures expérimentales à suivre.

Dès 1975¹⁸, la mise en place de comité de suivi éthique est recommandée afin d'offrir aux populations une réelle chance de connaître les bénéfices notamment en post-recherche. La dernière révision signée à Edimbourg en 2000¹⁹ met notamment aussi en exergue la notion de « différence » dans les populations ; une attention particulière est souhaitable lors de recherche effectuée avec des populations dites vulnérables.²⁰

iv. Le rapport Belmont²¹

Malgré ces textes, des expériences éthiquement critiquables menées sur des personnes vulnérables ont continué d'être conduites notamment aux Etats-Unis. Suite à un article de Henry Beecher paru en 1966 dans le New England Journal of Medicine²² dénonçant ces pratiques, le Congrès américain a constitué une commission qui devait identifier les principes éthiques d'une recherche et les directives à suivre ; elle publie en 1979 le rapport Belmont. Celui-ci fait état d'une prise de conscience entre théorie des grands principes et application pratique de ces principes. Il définit la différence entre recherche biomédicale et médecine classique au sens du « soin » et réaffirme les trois grands principes de bases de l'éthique de la recherche sur l'être humain : le respect de l'autonomie de la personne qui passe par le consentement et l'information ; la bienfaisance, c'est-à-dire la protection contre le mal et le fait de faire le bien, qui passe par une évaluation du rapport bénéfice-risque de

¹⁸ Déclaration de Tokyo, 1975, <http://www.wma.net/f/policy/c18.htm>

¹⁹ Déclaration d'Helsinki de 1964, amendée en 2000 à Edimbourg lors de la 52^e édition.

²⁰ Déclaration d'Helsinki revue et corrigée –gain ou perte ? Vallotton M., Truniger B. ; Forum Med Suisse n° 6; 2001 ; p125

²¹ Rapport Belmont : Traduction française dans Médecine et expérimentation, 1982, Les cahiers de la bioéthique n°4, Québec, Presses de l'université Laval (The U.S. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) et aussi sur http://www.fhi.org/training/fr/Retc/pdf_files/FrenchBelmont.pdf

²² Ethics and clinical research. Beecher H. K.; N. Engl. J. Med.; 1966 ; 274 ; p1354-1360

la recherche; et la justice, source d'équité dans le partage qui sera garantie par une sélection juste des sujets.

Suite à ce rapport, une réglementation définissant un certain nombre de « structures » garantes de ces principes est mise en place aux Etats-Unis dont notamment les comités de lecture institutionnels - Institutional Review Boards (IRB), qui évaluent les protocoles de recherche et les Institutional Ethical Committees qui réfléchissent plus globalement aux préoccupations éthiques dans le domaine de la pratique médicale.

IV.2.b Références nationales françaises en matière d'éthique de la recherche

En France, c'est tout d'abord la création en 1983 du **Comité Consultatif National d'Ethique** pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) qui marque une étape dans cette volonté de règles de bonne conduite. Le CCNE se voit chargé de donner des avis sur les problèmes moraux soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé, que ces problèmes concernent l'homme, des groupes sociaux ou la société tout entière. En 1988, il émet des recommandations sur les comités d'éthiques locaux, sur leur statut et leurs missions²³ tandis que naissent les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. En 1992, le CCNE réaffirme l'importance des comités d'éthiques²⁴ qui doivent donner un avis éthique sur le protocole, l'information au patient et le formulaire de consentement éclairé et qui réfléchissent plus globalement à l'éthique d'une recherche.

La loi du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat²⁵ intégrée dans le Code de la Santé Publique²⁶ vient combler le vide juridique entourant la recherche clinique française. Elle est édictée pour protéger les personnes qui se prêtent à des recherches dans le domaine médical, recherches dites biomédicales.

Elle oblige le médecin à informer les patients ou les volontaires sains de la recherche projetée, à leur en décrire les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, et à recueillir leur accord avant toute investigation. La recherche doit être scientifiquement

²³ Avis n°13 du CCNE, Recommandations sur comités d'éthique locaux, <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>

²⁴ Avis n°29 du CCNE relatif aux comités d'éthique, <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>

²⁵ Texte de la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée par les lois n°90-86 du 23/01/90, n°91-73 du 18/01/91 et n°94-630 du 25/07/94 - Ordonnance n° 2000-548 du 15/06/00

²⁶ Code de la Santé Publique, <http://www.legifrance.gouv.fr> ; Nouvelle partie législative, 1re partie, livre I, titre 2

justifiée, et le rapport bénéfice-risque favorable pour les volontaires. La loi distingue aussi le promoteur et l'investigateur. Le promoteur, personne physique ou morale, prend l'initiative de la recherche biomédicale et doit se couvrir vis-à-vis d'éventuels dommages survenant aux participants en souscrivant une assurance responsabilité civile pour lui et tout intervenant. L'investigateur dirige et surveille la réalisation de la recherche. Que celle-ci soit avec ou sans bénéfice individuel direct²⁷, l'investigateur s'engage également à recueillir, par écrit, le consentement libre et éclairé des volontaires participants.

C'est aussi par cette loi que sont créés les **Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale** (CCPPRB)²⁸ qui ne sont ni des comités scientifiques ni des comités d'éthique mais qui viennent occuper officiellement le terrain de la protection des personnes en matière de recherche biomédicale²⁹.

La problématique de l'éthique des essais dans les pays du sud a tout d'abord été instruite en 1993 par le CCNE. L'avis n°41³⁰ sur « la recherche clinique dans les pays en voie de développement » énumère les précautions particulières permettant de garantir la dignité et la sécurité des personnes se prêtant à des recherches d'intérêt général. Il envisage la recherche dans un esprit de partenariat. Des accords de coopération doivent intervenir entre gouvernements, détaillant les conditions de la formation et de l'encadrement des chercheurs et des personnels participant à la recherche. Des études préalables, réalisées de façon indépendante, doivent permettre d'identifier les particularités sociales, politiques et religieuses de chaque pays influant sur la faisabilité et l'acceptation de la recherche. Les projets de recherche soumis en France devraient alors se tourner vers un comité spécialisé dans la recherche dans les pays du sud. Le CCNE proposait l'évaluation de ces projets par un Comité consultatif français de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale dans les pays en développement ou CCPPVD. A ce jour, ces CCPPVD n'ont pas été mis en place et la plupart des CCPPRB se déclare incompétent pour se prononcer à propos de projets de recherches concernant des régions du monde hors du territoire français. De même, il n'y a pas de comités d'éthiques réellement avisés pour traiter de ces recherches.

²⁷ Cette distinction a disparu dans la loi modifiée du 9 août 2004, intégrée au Code de la Santé Publique en 2005

²⁸ Les CCPPRB deviennent les Comités de Protection des Personnes (CPP) dans la loi modifiée du 9 août 2004 (art. 90 I, II), intégrée au Code de la Santé Publique en 2005.

²⁹ Cette précision se trouve dans le texte révisé en 1994 de la loi de 1988.

³⁰ Avis n°41 du CCNE, La coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique, <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>

Pourtant les spécificités de ce type de recherches existent ; l'avis n° 78³¹ du CCNE en 2003 réaffirme les inégalités dans les accès aux soins et dans la participation à la recherche d'un point de vue mondial, et les problèmes, éthiques notamment, qui en résultent.

Dans la même année, le **Conseil National du SIDA**³² (CNS) a donné son avis sur les « problèmes éthiques posés par la recherche clinique dans les pays en développement ». Réaffirmant les grands principes d'autonomie, de justice et de solidarité, il souligne qu'ils doivent être appliqués au contexte de la recherche, avec une dimension collective et pas seulement individuelle. Le CNS met en avant l'amélioration effective de la situation sanitaire du pays ou de la communauté concernée ; il insiste sur l'intérêt de la recherche menée en terme de santé publique locale, cela précédant même la notion de consentement éclairé individuel. De même, les bénéfices au long terme de la recherche doivent être assurés pour l'individu et sa communauté. Dans le cas de « non existence de normes éthiques » ou existence de normes éthiques « inférieures » dans le pays en développement par rapport aux pays investigateurs, le CNS prévoit d'adopter obligatoirement les normes les plus respectueuses de la personne. Enfin, pour l'application concrète de ces principes, le CNS s'appuie sur la responsabilité propre des chercheurs, sur les comités d'éthiques locaux, les organisations régionales et internationales, sur les associations de lutte contre le SIDA et sur les promoteurs, entreprises et groupes pharmaceutiques.

IV.2.c Autres références, européennes et internationales

La prise de conscience de cette spécificité de recherche dans les pays en développement s'est également faite au niveau des instances européennes.

En 1991, le **Conseil de l'Europe** a considéré³³ que l'énoncé des grands principes et le recours aux déontologies professionnelles courantes étaient insuffisants. Il fallait désormais assortir les uns et les autres de règles juridiques et préciser les procédures et ce surtout devant la catégorie large des populations des pays du sud, dite population vulnérable, définie comme des personnes pour lesquelles les critères d'autonomie ne s'appliquaient qu'imparfaitement, en raison d'entraves à la liberté du consentement. Ces facteurs pouvant être de diverses natures (statut social, richesse, maladie, sexe, nationalité, religion), le conseil de l'Europe insistait sur l'existence de comités scientifiques indépendants incluant

³¹ Avis n°78 du CCNE, Inégalités d'accès aux soins et dans la participation à la recherche à l'échelle mondiale - problèmes éthiques, <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>

³² Avis du 11 mars 2003 sur les problèmes éthiques posés par la recherche clinique dans les pays en développement, http://www.cns.sante.fr/htm/avis/ethique/fr_1_b.htm

des représentants des sciences sociales, à l'échelon des régions du monde et sur l'exploration de la demande locale en matière de recherche.

Ce n'est que quelques années plus tard, en 2003, que le **Groupe Européen d'Éthique** des sciences et des nouvelles technologies auprès de la commission européenne publie également un avis sur les « aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement »³⁴. Il souligne les inégalités socio-économiques, la pauvreté et la diversité culturelle auxquelles sont soumises les pays du sud.

Enfin, partout dans le monde, d'autres initiatives reprennent les principes éthiques fondamentaux gouvernant la recherche biomédicale et s'expriment sur les spécificités des recherches nord-sud. C'est ainsi qu'en collaboration avec l'OMS, le Conseil des Organisations Internationales des Sciences médicales (CIOMS) publie en 1981 **la déclaration de Manille**³⁵ qui réaffirme les principes du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki en fonction des besoins dans les pays en développement. Elle prévoit des modalités particulières d'application des principes fondamentaux pour les pays du sud quand les concepts et les techniques de la médecine expérimentale semblent plus éloignés. Elle insiste sur les limites du consentement éclairé individuel et soulève le problème de la protection imparfaite de certaines communautés vulnérables. On voit apparaître les notions de consentement tribal, de chef respecté...

Pour faire suite à cette initiative, le CIOMS élabore dès 1982 des **Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains**³⁶ destinées à l'application pratique de la Déclaration d'Helsinki dans les pays en développement. Actualisé en 1993 et en 2002, ce texte qui émane d'un organisme international de santé réaffirme les quatre principes éthiques fondamentaux déjà énoncés. La définition de politiques nationales et l'établissement de mécanismes évaluateurs sur l'éthique de la recherche biomédicale et l'adaptation des standards éthiques au contexte local sont les principales recommandations qui s'imposent dans les pays les plus pauvres.

³³ Rapport 1991 : Éthique et recherche biomédicale / Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine - Cote : 20.9.1/COM/1991 Council of Europe, 1996

³⁴ Avis N°17 du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies auprès de la Commission européenne du 2003, Les aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement, http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics

³⁵ Déclaration de Manille, 1981, <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf> puis textes internationaux

³⁶ Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains, texte révisé des lignes de 1982, htm http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm

Dès 1996, la **Conférence Internationale sur l'Harmonisation** (CIH) des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain, organisme réunissant l'Union Européenne, les Etats-Unis et le Japon ainsi que des experts de l'industrie pharmaceutique, émet des recommandations sur les « **Bonnes Pratiques Cliniques** » (BPC) à suivre pour le design, la conduite, l'enregistrement et le rapport des essais qui impliquent la participation de sujets humains. Ce texte de conduite des essais cliniques fait référence en terme de qualités éthique et scientifique internationale et notamment en France³⁷.

Les initiatives de la **National Bioethics Advisory Commission** (NBAC)³⁸ en 2001 et le **Nuffield Council on Bioethics**³⁹, un an plus tard, mettent également l'accent sur les critères à respecter afin d'éviter le financement de recherches discutables aux Etats-unis. Les processus de recueil du consentement font ainsi l'objet d'un long développement afin d'assurer un traitement respectueux des participants et des différences culturelles. Les membres du Nuffield Council réfléchissent spécifiquement à l'ensemble des problèmes éthiques posés par la recherche dans les pays en développement. Les deux textes soulignent l'exigence d'une participation des représentants de la communauté dans laquelle se déroule l'expérience. Cependant, seul le Nuffield Council insiste sur la prise en compte par la recherche des priorités de santé du pays hôte et sur le renforcement des infrastructures sanitaires. Les textes s'accordent sur le rôle des comités d'éthique : ils doivent évaluer les protocoles et ils ont la possibilité de valider les dérogations aux propositions énoncées. Des exemptions validées par les comités d'éthique sont aussi possibles en ce qui concerne la non-implication des représentants de la communauté dans la définition du protocole ou bien la mise à la disposition des participants des acquis de la recherche.

Dans cette démarche de réflexion, les pays du sud ont eux aussi élaboré des codes de bonne conduite. Nous pourrions citer par exemple **l'Initiative PanAfricaine de Bioéthique** (PABIN)⁴⁰ sur les bonnes pratiques en recherche en santé en Afrique, où la troisième conférence a eu lieu en 2003 en Ethiopie.

³⁷ Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées de l'ICH, thème E6, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e6_f.html#1

³⁸ National Bioethics Advisory Commission : Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries, <http://www.nbac.org>

³⁹ Nuffield Council on Bioethics: Ethics of research related to healthcare in developing countries, 2002. <http://www.nuffieldbioethics.org>

⁴⁰ Compte-rendu des conférences de 2002 et 2003 du PABIN sur les bonnes pratiques en recherche en santé en Afrique, <http://www.who.int/sidcer/fora/en/pabin3rd.pdf>

Pour finir cet exposé, il convient de souligner la création en 1993 du Comité international de bioéthique (CIB). Ayant pour but d'encadrer les progrès des recherches dans les sciences de la vie et leurs applications en veillant au respect des principes de dignité et de liberté de la personne humaine, le CIB tente d'élaborer depuis quelques années une **Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme**⁴¹. Sa dernière version de juin 2005, non encore officielle, définit des grands principes éthiques généraux sur la recherche en approfondissant la réflexion éthique sur les enjeux de telle ou telle prise de position. Mais le CIB, en tant qu'unique instance au niveau international, ne se substitue pour autant pas à chaque pays, et notamment au législateur, à qui il revient d'opérer des choix de société, dans le cadre des législations nationales, et de trancher entre différentes positions. Dans ce projet, notre problématique pourra également prendre toute sa place et l'avenir dira dans quelles mesures ce premier texte international de « normes de bioéthiques », même si inspiré des précédents cités, influencera les nombreux pays, acteur des recherches.

Dans cet ensemble, l'ANRS, en tant que promoteur de recherche nord-sud, publie en 2002 sa charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement. C'est ainsi le premier texte qui émane d'un promoteur, définissant ses responsabilités et ses engagements à l'égard des participants, des investigateurs et du pays hôte.

Plus récemment en mars 2005, deux initiatives de « financeur », ont vu le jour. La Wellcome Trust, œuvre caritative indépendante subventionnant la recherche dans la santé émet à l'intention des investigateurs de recherche un document qui vient définir des principes à respecter dans le cadre de recherche menée sur l'homme dans les pays en développement⁴². De même, le National Institutes of Health (NIH), agence nationale américaine de promotion de la santé, publie un guide sur l'approvisionnement spécifique des antirétroviraux pour les personnes participant à une recherche biomédicale dans les pays en développement⁴³.

⁴¹ Projet de déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (24 juin 2005), <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001390/139024f.pdf>

⁴² Wellcome trust-funded research involving people living in developing countries : Position statement and guidance notes for applicants, <http://www.wellcome.ac.uk/>

⁴³ Regarding Guidance for Addressing the Provision of Antiretroviral Treatment for Trial Participants Following their Completion of NIH-Funded HIV Antiretroviral Treatment Trials in Developing Countries, <http://grants2.nih.gov/grants/policy/antiretroviral/QandA.htm>

Malgré ces différents textes et comme dans le passé, certaines recherches menées sur l'homme et notamment consacrées au VIH/SIDA, ont été plus récemment discutées⁴⁴. En effet, trois séries d'essais ont fait l'objet d'une controverse.

La première série, la plus débattue, a concerné les essais sur la réduction de la transmission mère-enfant du VIH par un traitement court. Conduit dans différents pays et portant sur plusieurs traitements, un ensemble de seize essais a été jugé par certains non conforme à l'éthique à cause du recours au *placebo* dans le groupe contrôle alors qu'un traitement efficace était connu et appliqué dans les pays du Nord. Le principe du consentement éclairé a été également mis en cause car les patients n'avaient pas toujours bien compris, pour des raisons de traduction, le sens du terme placebo.

En 1998, le protocole Vaxgen en Thaïlande a également suscité une discussion. Il était prévu que les patients qui s'infecteraient seraient traités avec « le meilleur traitement disponible » et non le « meilleur traitement existant ». Ce protocole se déroulait également aux Etats-Unis, et ce principe du meilleur traitement disponible créait de fait une inégalité entre les patients d'un pays développé et ceux d'un pays qui ne pouvait offrir les mêmes traitements. Cette distinction a également fait l'objet d'un débat animé lors de la révision de la Déclaration d'Helsinki en 2000^{45, 46, 47}.

La troisième recherche concernée a été conduite dans la région de Rakai en Ouganda entre 1994 et 1998. L'étude évaluait la réduction des contaminations par la prise d'antibiotiques contre les maladies sexuellement transmissibles chez des couples sérodiscordants. En raison de *l'absence d'information* sur le risque de transmission du virus, la responsabilité des investigateurs à l'égard de personnes infectées au cours du protocole a été soulevée.

IV.3 Présentation de la Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement de l'ANRS et du Questionnaire éthique

Comme nous avons pu le constater dans cet exposé, un certain nombre de « principes » ont émergé de références nationales, internationales et universelles émanant à la fois d'organismes privés ou publics, ayant valeurs législatives, réglementaires ou simplement consultatives, présentées précédemment. En tant que lecteur attentif, ces principes semblent

⁴⁴ En 1997 et dans les deux années qui ont suivi, le New England Journal of Medicine a remis en cause un certain nombre d'essais dans le domaine du VIH ce qui a donné lieu à de nombreux articles et débats. Voir notamment : Les nouveaux cobayes de la recherche médicale. Rothman D. ; Recherche ; 2001 ; 342 : 29-37

⁴⁵ The shrinking of Human Rights. The controversial revision of Helsinki's Declaration. Baum M. ; HIV Medicine ; 2000 ; p.1-8

⁴⁶ Réviser la Déclaration d'Helsinki : éthique vs économie. Ou le sophisme de l'urgence. Greco D.B. ; Revue canadienne VIH/SIDA et DROIT ; 2000 ; vol 5, n°4

⁴⁷ A new look at international research ethics. Singer P, Benatar S ; BMJ ; 2000

apparaître comme, d'une part, fondateurs de « l'éthique de recherche » et d'autre part, fondamentaux pour garantir le respect de la personne et la responsabilité des chercheurs dans l'élaboration de leur recherche. Bien que l'on puisse les considérer comme valeurs universelles, ils ont cependant été « élaborés », pour la plupart, par des instances des pays du nord. C'est ainsi que dans la recherche « nord-sud », l'universalité de ces principes éthiques devient paradoxalement plus « contextuelle » comme le montrent les textes plus spécifiques qui traitent de cette problématique ; ils semblent même parfois recouvrir une « nouvelle dimension » où leurs applications pratiques adaptées à ce nouveau contexte ne semblent pas si faciles.

L'ANRS, dès 1999, s'est interrogée sur l'applicabilité effective dans les pays du sud des standards éthiques adoptés au nord. Confrontée au vide juridique régissant ce type de recherche, cette agence nationale, promoteur de recherche nord-sud, a donc entrepris une démarche de réflexion éthique sur les recherches cliniques et essais thérapeutiques dans les pays en développement.

Devant le contexte de l'époque, polémique sur certains essais comme nous l'avons vu précédemment, l'agence organise donc des rencontres menées avec ses collaborateurs dans les différents pays afin de comprendre et d'entendre les difficultés pratiques. Lors de ces débats publics, une analyse des réalités du terrain est réalisée

Comme le dit la charte dans son préambule, un certain nombre de valeurs, auxquelles l'agence est attachée, prennent source dans les grands textes internationaux et nationaux de référence en matière d'éthique. De plus, grâce à l'expérience acquise en matière de recherche au sud et grâce à son écoute au plus proche des contraintes liées au contexte spécifique de ce type de recherche, l'ANRS affiche des valeurs éthiques fortes marquant son engagement propre, en tant que promoteur public de recherches.

L'ANRS publie alors en 2002, grâce à une réflexion commune avec ses partenaires de terrain, la charte et met en place le questionnaire éthique dès l'appel d'offre qui suit.

Ces deux documents sont destinés à être utilisés au sein de l'agence dans le service « Recherches dans les PED » pour les chercheurs souhaitant être financés par l'agence. A priori, et définis comme tels par le service PED, ils sont utilisés comme outils didactiques et opérationnels dans une démarche pédagogique de réflexion. Ils ont pour but principal de sensibiliser les chercheurs aux problèmes éthiques de la recherche.

IV.3.a La charte - Comparaison aux textes de référence - Principes fondamentaux

Présentée en annexe 1, la charte est composée d'un préambule, de six chapitres et d'une annexe.

Le **préambule** replace l'élaboration de la charte dans son contexte et définit le domaine dans lequel elle s'applique. La recherche biomédicale (selon la définition de la loi Huriet-Sérusclat) ainsi que la recherche en sciences humaines et sociales dans le domaine du VIH/SIDA et des hépatites virales sont les secteurs de recherche visés par la charte.

Les **chapitres** se présentent sous les titres de Principes généraux, Instance d'expertise, Instance d'éthique, Comité Indépendant, Bonnes pratiques et Engagements. Chacun des chapitres est décomposé en 43 items numérotés (points 1.1 à 6.13).

L'annexe de la charte définit les modalités pratiques de prise en charge des patients infectés par le VIH inclus à la recherche, car l'agence s'engage à prendre en charge financièrement le suivi médical de ces personnes. Pour cela, 150 euros par personne incluse au protocole de recherche seront ainsi alloués en sus du financement pour la recherche.

Nous allons dans cette partie présenter de manière plus précise les chapitres de la charte, en les comparant avec les principes des quatre textes fondateurs de l'éthique des recherches, ainsi que par rapprochement, avec les autres textes précités.

Comme dans la plupart des textes présentés, on peut tout d'abord noter que la charte est datée, marquant ainsi une volonté d'évolutivité dans le temps. Mais par sa nature même de charte, elle garde ici un caractère d'universalité, comme peuvent l'être une déclaration ou un code universel. En effet, une charte définit un cadre moral général de ce qui devrait être : c'est un élément qui entérine une réalité et qui doit dégager un futur.

Au Moyen Age⁴⁸, une charte est un acte authentique consignant des droits, des franchises et des privilèges, généralement accordés par un suzerain. C'est un ensemble de lois constitutionnelles octroyées par un souverain. De manière plus contemporaine⁴⁹, la charte est définie comme une règle fondamentale, un ensemble de principes fondamentaux d'une institution officielle. La charte d'éthique de l'ANRS rentre en effet dans ce cadre puisqu'elle émane d'un organisme public et officiel et énonce des principes fondamentaux.

⁴⁸ Dictionnaire d'Emile Littré, édition 1872, http://www.lexilogos.com/francais_langue_dictionnaires.htm

⁴⁹ Dictionnaire Hachette, édition 2005

A la première lecture de la charte, c'est la description des responsabilités de l'agence à l'égard des participants de la recherche, des chercheurs et des pays hôtes, qui prédomine. Il est dit que la charte « énonce des principes et engagements qui s'imposent dans tous les champs de recherche... ». Dès à présent, c'est donc une notion forte que la charte semble vouloir faire passer ; le verbe « imposer » sonne comme un impératif.

Dès le premier chapitre, et dès le premier point 1.1, l'agence met en avant le fort engagement qu'elle prend par rapport à la notion **de partenariat et de collaboration** entre les équipes de chercheurs du nord et du sud. Ce partenariat est exigé tant dans la conception du projet que dans sa réalisation et son analyse, puis au terme de la recherche (dans les bénéfices thérapeutiques ou scientifiques). Une information préalable auprès des **autorités locales de santé** est demandée afin de les avertir de la recherche envisagée. Cette communication permet aussi de vérifier **l'intégration de la recherche dans les préoccupations prioritaires de santé publique du pays**, notion apparaissant comme une valeur nécessaire et indispensable (point 1.1 repris en 1.6).

Ces différentes notions, relativement inexistantes dans les textes fondateurs apparaissent prépondérantes dans les textes plus récents ayant mis en avant les particularités de la recherche nord-sud. En effet, on peut les retrouver dans les avis 41 et 78 du CCNE (voir notes 30 et 31), dans les recommandations du CNS, et également dans les lignes directrices du CIOMS (note 36) qui décrivent que dans le cadre d'une recherche « délocalisée », comme la recherche nord-sud, la notion de partenariat « collaboratif » semble être prépondérante, tant dans la conception et l'évaluation d'un projet de recherche que dans les transferts de technologies acquises au cours de ce projet. La pertinence scientifique du projet et son intérêt thérapeutique doivent être clairement affichés au sein du pays dans lequel elle est envisagée. La sélection des sites et des populations doit tenir compte de cela. La recherche se fera alors en collaboration avec les chercheurs locaux et au sein de la population locale.

Dès le deuxième point, la charte réitère son inscription dans la continuité des textes fondateurs des principes éthiques de la communauté internationale, déjà énoncée dans le préambule ; mais cette fois, elle les cite précisément en référence.

Pour faire suite, la nécessité du respect de **bonnes pratiques pour garantir les valeurs éthiques** d'une recherche (point 1.3) est également énoncé, comme on peut le retrouver dans de nombreuses expressions résumant ainsi qu'une recherche ne peut être éthique que si elle répond à des critères scientifiques. Dans la charte, sont d'ailleurs sous-entendues toutes

« les bonnes pratiques » au sens large du terme qui sont imposées et pas seulement les bonnes pratiques cliniques (voir les BPC du CIH, note 37), pharmacologiques...

On retrouve également cette notion de qualité scientifique dans le point 1.6 où « La responsabilisation, la compétence et le niveau des d'information des partenaires contribuent au respect et à la promotion des principes éthiques ». Ce souci permanent de qualité scientifique et de compétence des équipes de chercheurs était présent dès le Code de Nuremberg puis dans tous les autres textes, où le respect de la personne est toujours contrebalancé par la responsabilité du chercheur.

Ensuite, vient le principe du **bénéfice** de la personne ou son intérêt à participer à la recherche. Et celui-ci, déclaré comme « un droit fondamental » est valable non seulement pour la personne individuelle mais aussi pour sa **communauté**. En effet, la personne vit au sein d'un collectif qu'il est impératif de prendre en compte pour mieux la comprendre et ainsi mieux la respecter (point 1.4, repris en 5.2 et 5.6). Ces valeurs sont inexorablement présentes dans les quatre textes fondamentaux mais également repris dans toutes les références exposées, soit sous le terme de « communauté » ou encore de « société » (notamment dans la Déclaration d'Helsinki). En effet, dans ces textes, la recherche doit impérativement répondre à de vrais besoins de santé de la population locale et doit être intégrée à des programmes nationaux de santé publique, afin de servir l'individu et la société dans laquelle il vit.

On peut enfin remarquer que cette notion de bénéfice n'est pas ici directement liée au rapport bénéfice-risque. L'expression de « rapport bénéfice-risque » n'est jamais utilisée dans la charte. Le bénéfice de la recherche ne semble pas être mis en balance du risque que la personne prend en participant à cette recherche. Cette notion apparaît cependant fondamentale dans les textes de références et se trouve renforcée particulièrement dans la loi Huriet-Sérusclat révisée du 9 août 2004 (note 28). En effet, dans cette version, un des rôles important des CPP devra être de commenter la façon dont l'évaluation de ce rapport a été faite dans les protocoles.

Dans la charte, le risque n'est présenté qu'en 6.3 et 6.6 sous la forme de contraintes et d'enjeux.

Dans le point 1.5, c'est le principe du **respect de la personne humaine** qui est enfin énoncé alors qu'il « s'impose » comme le principe fondateur et fondamental de l'éthique des recherches dans le Code de Nuremberg, dans la Déclaration Universelle des droits de l'homme et la Déclaration d'Helsinki. Les termes de respect de la dignité humaine, de

sécurité, de bien-être s'inscrivent dans cette notion première et font écho aux termes de respect de la vie privée et d'intégrité utilisées dans les textes de référence.

La charte énonce ces premiers principes en rappelant l'importance de prendre en compte **les spécificités de la recherche liées au contexte** (point 1.7). Ce contexte spécifique avait d'ailleurs été souligné dans les avis du CCNE (notes 30 et 31) ainsi que par le GEE (note 34), avec autant de terme que inégalité, diversité, particularité qualifiées de sociales, politiques, religieuses... On peut remarquer que dans cette spécificité à prendre en compte, la notion de vulnérabilité des populations confrontées à ce type de recherche n'est pas mise en évidence. La charte n'utilise pas ce terme alors qu'il est largement employé dans les autres textes (et notamment dans la Déclaration de Manille, note 35) pour décrire ces populations du sud. Et comme il est dit après dans la charte (point 6.7 notamment), la prise en compte du contexte local passe inévitablement par l'adaptation de l'information et de l'obtention du consentement dans ce contexte.

Puis l'agence redéfinit son statut de **promoteur** dans le dernier point de ce chapitre (point 1.8), au sens de la loi Huriet-Sérusclat (note 25).

Dans le chapitre II, c'est **l'évaluation scientifique** du projet qui est abordée. L'instance d'expertise, le CSS6 fait référence (points 2.1 et 2.2). Dans cette expertise, il est noté que le CSS6 tient compte des dimensions éthiques de la recherche (fin du point 2.2). Il est rappelé que suite à cette expertise, certains projets seront proposés pour approbation financière finale par le directeur de l'agence (point 2.3). Enfin, les projets financés devront être soumis à un comité d'éthique du pays dans lequel va s'effectuer la recherche (point 2.4).

C'est à ce dernier point que le chapitre III est consacré. Le but et le rôle de ce **comité d'éthique** sont ainsi expliqués brièvement. Il peut être national, local, ou constitué pour la recherche ; dans ce cas, les modalités de constitution et de fonctionnement ne sont pas définies précisément et cela ne va pas sans interrogation pratique. En effet, dans tous les cas il est stipulé que l'instance d'éthique sera reconnue, autonome, représentative et compétente. La question de l'évaluation de ce comité en regard des qualités qui lui sont demandées n'est pas soulevée, d'autant que l'indépendance de ces comités par rapport aux chercheurs n'est pas toujours garantie.

Le chapitre IV rend compte de la constitution obligatoire d'un **comité indépendant** (CI). En effet, afin d'« s'assurer le respect des bonnes pratiques », et d'« assurer le suivi de la

recherche... » cette instance les garantirait tout au long de la recherche. Le CI devra « procéder à l'évaluation des données intermédiaires », « analyser les effets préjudiciables... », « émettre des recommandations sur la poursuite ou non de la recherche », « disposer de la faculté d'alerter... », « constituer une instance de conseils, de recours et de conciliation », et « valider un document... ». Il est précisé que ce comité doit être institué dans le cadre des recherches biomédicales par des personnes « représentatives et qualifiées » du nord et du sud mais on peut remarquer là aussi que les modalités pratiques de constitution et de fonctionnement de ce CI ne sont pas précisées.

Ces évaluations scientifiques et éthiques, que s'imposent l'ANRS pour tout protocole de recherche en amont et pendant celle-ci, peuvent s'inscrire dans ce que la Déclaration d'Helsinki avait énoncé comme « comité de lecture », puis plus précisément dans « les comités scientifiques indépendants pluridisciplinaires » recommandés par le Conseil de l'Europe (note 33) et aussi dans les « mécanismes évaluateurs » des lignes du CIOMS (note 36). Dans l'évaluation scientifique, on s'attendra par exemple à retrouver les prérequis de la recherche (expérimentation animale du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki) mais aussi la qualification exigée des chercheurs (Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki) ou encore des objectifs précis (et éthiques...) de recherche (Déclaration d'Helsinki). Le double avis éthique recommandé par le CIOMS - c'est-à-dire qu'une recherche initiée par un pays et se déroulant dans un autre pays doit requérir soit un accord soit seulement un avis d'une instance d'éthique appartenant à la fois au pays initiateur et au pays receveur - ne semble pas être possible en tant que tel mais est assuré à l'ANRS par l'évaluation éthique du CSS6 et par l'avis d'un comité d'éthique local. Par contre, l'agence prévoit bien un suivi éthique autonome et indépendant, qui doit se mettre en place avant puis pendant la recherche afin de garantir le respect de toutes ces considérations. Il devra sans doute permettre d'assurer la protection des participants.

Enfin, les chapitres V et VI abordent plus spécifiquement les **bonnes pratiques** et **les engagements** que les chercheurs et l'ANRS doivent adopter afin de garantir une recherche éthique. Les responsabilités de chacun sont ainsi redéfinies et on y trouve alors un certain nombre de notions.

Sont en effet exposées : la prise en compte d'une bonne adhésion de la personne à la recherche, le respect de modalités justes et calculées de sélection (critères d'éligibilité, inclusion...) et de retrait des participants, de modalités définies d'interruption de la recherche, de modalités pratiques d'accès au dépistage de l'infection à VIH et à une prise en

charge pendant la recherche (counselling pré et post dépistage), de modalités de recueil des effets indésirables. Et dans l'application de ces différentes modalités à respecter, la prise en compte du contexte spécifique est un paramètre important, à mettre en place dans un climat de confiance et de confidentialité, et sans risquer une quelconque discrimination (respect de la confidentialité exigée dans le déroulement de la recherche, lutte contre les discriminations et stigmatisations). La protection de la personne est réaffirmée par le respect de l'individu dans son intérêt à participer à la recherche qui prévaut sur l'intérêt de la recherche elle-même.

Enfin cinq points (6.6.3 à 6.7) sont consacrés plus spécifiquement à **l'information** et au **consentement**, comme l'imposent tous les textes de référence avec « l'obtention d'un consentement libre et éclairé après une information complète, claire et adaptée.. ». La désignation d'un médecin référent est un exemple de cette volonté d'information.

Dans tous les textes, ce choix de décider en toute liberté formalisé par « l'accord » entre le chercheur et la personne participante passe par l'obtention du consentement de la personne soumise à la recherche (consentement libre dans le Code de Nuremberg et la loi Huriet-Sérusclat) de participer à une recherche et cela constitue une condition impérative (consentement obligatoire dans la Déclaration d'Helsinki) ; il ne peut être exercé sous une quelconque pression, et sans une information complète et adaptée à la situation, renouvelée autant de fois que nécessaire (consentement éclairé dans la Déclaration d'Helsinki, engagement d'information à donner dans la loi Huriet-Sérusclat). Ici encore, ces deux principes, qui sont sans doute la clef de voûte de l'éthique de la recherche médicale, doivent être adaptés à la situation et en fonction du contexte. La prise en compte de la communauté prend également ici toute son importance, avec une soumission souhaitée pour l'élaboration du formulaire de consentement à des représentants qualifiés de la communauté et des associations de personnes vivant avec le VIH. La personne de confiance est aussi proposée comme alternative. Cette notion est également abordée dans les textes du NBAC et du NCB, où la participation des représentants de la communauté est préconisée.

La charte insiste enfin sur la prise en charge médicale de la personne, établie par l'agence pendant la recherche et sur le bénéfice que doit tirer la personne au terme de la recherche. Ainsi les **résultats** ont obligation de servir directement les personnes ayant participé et ce à long terme. Cela est souhaité dans le cadre d'un **relais** organisé précoce et prévu entre tous les chercheurs et par les autorités publiques compétentes. L'accès aux soins devra également perdurer grâce à ce relais organisé. Cette pérennisation apparaît là aussi déjà dans la

Déclaration d'Helsinki avec la notion de « bénéfice ou résultats post-recherche », puis repris par le CNS avec des bénéfices « à long terme », et par le NBAC et le NCB avec une « mise à disposition post-recherche » exigée.

Au travers de cette comparaison, nous pouvons donc conclure que l'ensemble des principes fondamentaux que nous avons préalablement soulignés dans les textes de référence apparaissent aussi dans la charte.

IV.3.b Le questionnaire éthique

La charte ainsi exposée énonce donc un certain nombre de principes auxquels les chercheurs doivent adhérer. Le questionnaire éthique (présenté en annexe 2) semble être la partie opérationnelle de l'outil éthique. Il est mis en place pour « tester » la sensibilisation des chercheurs aux principes de la charte et permettre de transmettre à l'agence l'approche des chercheurs par rapport aux notions abordées dans la charte par le biais des questions posées dans le questionnaire.

Il est d'ailleurs prévu au sein même de la charte dans le chapitre V, point 5.1 : « Tout protocole de recherche soumis à l'ANRS présentera et argumentera la réflexion éthique qui accompagne son élaboration par un document spécifique qui lui sera transmis par l'ANRS avec les dossiers d'appel d'offres. ».

Le questionnaire est composé d'un préambule et de seize questions qui reprennent la plupart des points importants de la charte.

Le préambule sert à informer le chercheur du rôle du questionnaire. Dûment rempli, le questionnaire doit être fourni avec le dossier d'appel d'offres. Il permet de transmettre les modalités pratiques de la mise en œuvre des principes de la charte par les chercheurs.

Les trois premières questions reprennent trois idées véhiculées dans la charte : l'information à fournir aux autorités locales (soumission de la recherche envisagée par les équipes de chercheurs à des autorités nationales), l'avis éthique local (soumission du protocole de recherche à une instance d'éthique du pays) et le suivi de la recherche par le biais du comité indépendant (constitution du comité indépendant).

Puis treize questions sont consacrées aux chapitres sur les bonnes pratiques et sur les engagements.

Les questions de l'adhésion de la personne incluse à la recherche, du respect de la confidentialité, des modalités de dépistage de l'infection VIH et de la lutte contre des conséquences discriminatoires liées à la participation de la personne à la recherche sont abordées en premier.

Puis en regard du chapitre Engagements, sont posées des questions sur : les règles de choix des critères d'éligibilité ; la soumission effective de la notice d'information et du formulaire de consentement à des représentants qualifiés ; l'adaptation contextuelle de la communication avec les personnes participantes à propos de la prise en charge médicale possible et du consentement ; la désignation d'un médecin référent ; le recueil des effets indésirables ; les possibilités de retrait de la personne pendant la recherche ; et les modalités de prise en charge au terme de la recherche et de mise à disposition des traitements démontrés comme efficaces auprès des participants.

Il convient de noter que l'ensemble des notions importantes de la charte est donc repris dans le questionnaire sauf la notion de **communication ou « divulgation » des résultats en fin de recherche** qui n'apparaît pas directement dans le questionnaire sous forme de questions.

Onze des treize dernières questions sont formulées sans que la réponse à fournir ne soit nécessairement accompagnée d'une justification. En effet, la plupart des questions ne semblent pas servir à savoir comment la notion abordée va être envisagée mais tout simplement si la notion abordée dans la question est envisagée. Cela peut laisser perplexe quant à la qualité attendue des réponses, et à la réalité du rôle du questionnaire. On peut interpréter cela comme une volonté non pas prescriptive du questionnaire mais informative et pédagogique. L'outil doit ainsi inciter le chercheur à réfléchir sans qu'il n'y trouve dès à présent de réponse pratique.

Pour chacune des 13 questions, la réponse est donc attendue sous forme libre, avec ou sans justification. Il faut également noter qu'une réponse préformulée est aussi proposée pour chaque question sous la forme d'une phrase « Cette question ne concerne pas la recherche ». Ainsi, cette réponse permet au chercheur de ne pas répondre à la question s'il estime que la notion abordée par la question ne concerne pas sa recherche puisqu'il est dit dans le préambule du questionnaire qu'il « ne peut concerner que partiellement la recherche ».

A la lecture du projet de recherche et avec les réponses au questionnaire, les membres du CSS6 doivent ainsi entrevoir comment les chercheurs ont intégré les principes énoncés dans les documents et ce qu'ils ont mis en oeuvre afin d'assurer le respect de ces principes tant dans leurs applications pratiques qu'au travers d'un suivi éthique potentiel envisagé.

IV.3.c Le comité de suivi de la charte

Pour terminer sur cette partie de présentation de la charte et du questionnaire, il une structure particulière a été mise en place au sein de l'ANRS et au moment de la publication de la charte en 2002, afin d'assurer un « suivi » des documents.

Le comité de suivi de la charte est composé de différentes personnes, membres de l'ANRS ou non (le directeur de l'agence, un des auteurs de la charte, le président du CSS6 et le président de l'AC12 et plusieurs membres du service PED). Jusqu'alors, le comité s'est réuni trois fois. A ses débuts, le comité n'avait pas d'objectif immédiat plus précis que d'assurer un suivi pertinent de la charte : les modalités de diffusion du document en étaient sa préoccupation première. Un document de présentation et d'explication de la charte semblait alors recommandé en complément du questionnaire.

Ce comité, bien que tourné vers la charte, constitue au sein de l'ANRS un groupe de discussion attaché aux problématiques éthiques plus générales des recherches.

C'est entre autre dans ce comité que ce travail d'évaluation des documents après trois ans d'utilisation a pris source.

IV.4 Travail rétrospectif : Analyse de la compréhension et de l'intégration des documents par les chercheurs au travers des projets de recherche

Cette partie du travail avait pour but d'approcher la compréhension par les chercheurs de la charte et du questionnaire, et ainsi leur utilisation, au travers des projets de recherche qu'ils ont pu soumettre à l'ANRS depuis « la mise en circulation » des deux documents au sein du service PED.

Cette compréhension, mise en évidence par l'impact des documents au sein des dossiers d'appels d'offres, a été réalisée par lecture et analyse approfondies de 85 dossiers.

Pour rappel, ce sont les dossiers de 5 appels d'offres qui ont été analysés, du premier appel d'offres 2003 correspondant au moment de première soumission du questionnaire éthique par les équipes de chercheurs, au premier appel d'offres 2005.

Les résultats présentés ci-après concernent l'ensemble des projets soumis à l'ANRS pendant la période d'étude donnée. A ce stade là, ces projets ont une qualité rédactionnelle, scientifique et éthique propre, vierge de toute intervention de l'agence. Or seuls certains projets, obtiendront, après proposition du CSS6 et approbation du directeur, un financement

de l'agence et seront donc mis en place sur le terrain. Mais avant cela et comme il a été dit auparavant tous ces projets verront leurs protocoles de recherche retravaillés en collaboration avec les services de l'agence et les chercheurs.

Une deuxième remarque peut aussi être faite sur les résultats présentés ci-après. Pour chaque série de données, un « ajustement » sur les projets uniquement financés a été fait car il semblait important d'avoir aussi des données représentant davantage l'activité du service PED sur la période donnée. Comme il n'est pas toujours apparu de différence majeure dans les séries de résultats, entre projets financés et projets soumis, les valeurs pour les projets financés seront données mais sans qu'elles soient toujours interprétées afin de ne pas surcharger le texte.

IV.3.a Les rapporteurs de l'instance d'expertise CSS6

Il nous a semblé important tout d'abord de savoir combien de rapporteurs étaient désignés pour chaque projet afin d'avoir une idée du nombre de « pièces » dont l'enquêteur disposait pour son analyse.

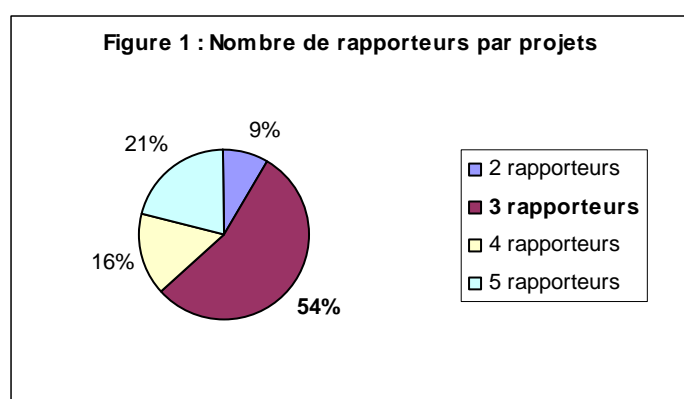
En moyenne, chaque projet soumis était expertisé par 3,3 rapporteurs.

Dans environ la moitié des cas, 3 rapporteurs ont fait une expertise des dossiers ; dans un dixième des dossiers, il y avait 2 rapporteurs, et dans le dernier tiers, 4 ou 5 rapporteurs avaient été désignés.

Après vérification auprès du service PED, la règle communément admise au CSS6 est de choisir au moins 2 experts membres du CSS6 et un expert extérieur, soit 3 rapporteurs. C'est en effet le résultat que l'on retrouve le plus fréquemment. Comme il a été dit auparavant, les variations du nombre de rapporteurs choisis sont fonction des compétences de chacun, des conflits d'intérêts ou d'autres aléas individuels.

On pourra noter que les mêmes valeurs ont été obtenues pour les projets financés.

Ces données sont représentées sur la figure 1.

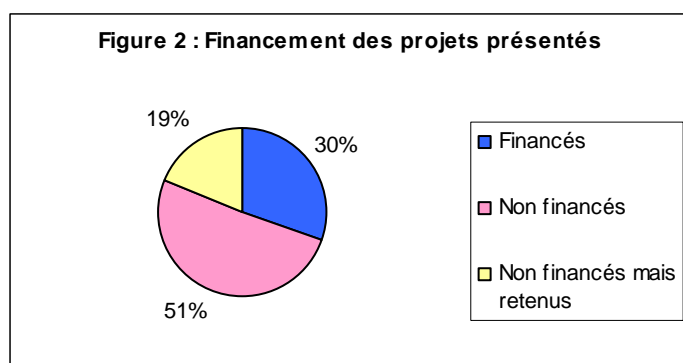


IV.3.b Analyse administrative des dossiers

Dans cette série de résultats, il semblait intéressant d'avoir une représentation précise des **types** de projets soumis au service ; ainsi, des critères « administratifs » ont été étudiés. Ces critères sont le nombre de projets ayant obtenu un financement, les secteurs d'activités et les pathologies dans lesquels les projets se proposent de travailler.

i. Le financement des projets

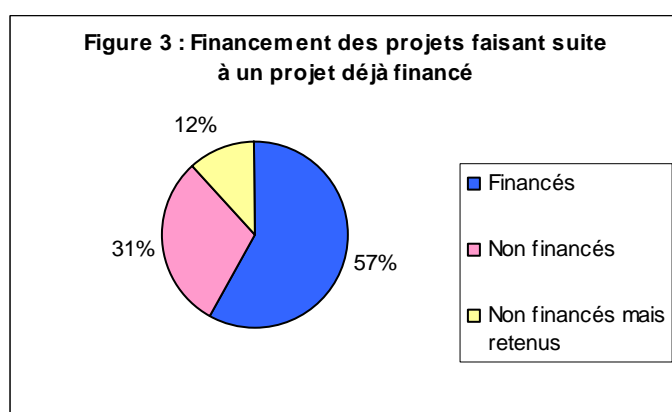
Sur les 85 dossiers présentés, **plus d'un quart des projets a été financé** par l'ANRS lors des 5 appels d'offres étudiés, ce qui correspond à 26 projets financés ; près des trois quarts n'ont donc pas été financés mais un tiers avait quand même obtenu une « validation scientifique » du CSS6 (« non financés mais retenus »). Ces données sont représentées sur la figure 2.



Sur les 85 projets présentés, **30%** sont des projets qui, dans leurs objectifs de recherche, **font suite** à un projet déjà financé par l'agence. Ils ont pour but de compléter une étude en cours ou terminée, d'apporter d'autres éléments, ou s'intégreront dans des projets en cours...

Sur ces 30% de projets faisant suite à d'autres financés, plus de la moitié seront financés par l'agence sur les appels d'offres étudiés.

Ces données sont représentées sur la figure 3.

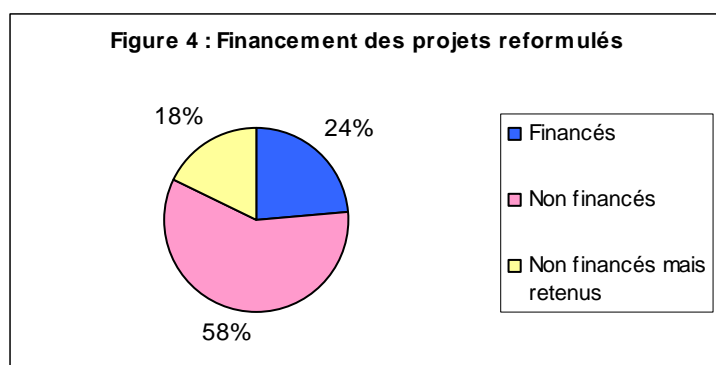


Sur les 85 projets étudiés, **20%** sont des projets qui ont été soumis déjà une fois lors de précédents appels d'offres (soit lors d'un appel d'offre étudié dans ce travail soit lors d'un appel d'offre de date antérieure au travail). Ces projets sont appelés « **projets reformulés** » car lors de leur première demande de financement ils ont en effet été encouragés à être représentés et reformulés avec une demande d'amélioration sur certains points (aspects méthodologiques de budget ou d'objectifs, par exemple).

Certains avaient également été acceptés scientifiquement par le CSS6 mais finalement non financés, pour des raisons « d'intérêt prioritaire ».

Dans ces projets reformulés, un quart seulement a été finalement financé lors des appels d'offres étudiés. Plus de 50% des projets reformulés sont incités de nouveau à une autre présentation.

Ces données sont représentées sur la figure 4.



Dans une grande majorité des cas (75%), la reformulation a lieu dans les 6 mois (soit lors de l'appel d'offre suivant) et au plus tard dans les 18 mois (pour un projet sur 17 reformulés).

Les rapports et les comptes-rendus font remarquer une **amélioration effective** de la qualité générale des projets reformulés et une prise en considération des remarques faites dans **40%** des cas (dont seulement la moitié sera finalement financée), pas d'amélioration dans 40% aussi et une diminution de la qualité dans 20%.

Enfin pour ces projets reformulés, un même rapporteur au moins est identique lors de l'expertise du projet soumis pour la première fois. Cela est conforme à la règle adoptée par le CSS6 lors d'expertises de projets reformulés : un rapporteur au moins devra être identique pour l'expertise d'un projet déjà présenté par rapport aux rapporteurs choisis lors de l'appel où le projet avait été encouragé à être reformulé.

Ces résultats permettent de dire qu'un projet qui fait suite à un projet déjà financé a trois fois plus de chances d'être financé qu'un projet reformulé. La tendance constatée pourtant

lors de la réunion du CSS6 semble encourager un maximum de projets à être reformulés ; les projets sont en effet, dans l'ensemble, des projets présentant un concept scientifique valable et soucieux de contribuer à un progrès thérapeutique ou d'améliorer des connaissances correspondant aux priorités de l'ANRS. Au total sur les 26 projets financés pour les 5 appels d'offres étudiés, il convient de remarquer que seulement 7 projets (27%) étaient des projets inconnus du CSS6 (ni des projets faisant suite, ni des projets reformulés). Il convient aussi de noter qu'un projet présenté reformulé est étudié par le CSS6 exactement de la même manière qu'un projet « nouveau », à la différence près que les rapports et le compte-rendu du CSS6 de l'appel d'offres initial sont disponibles et consultés.

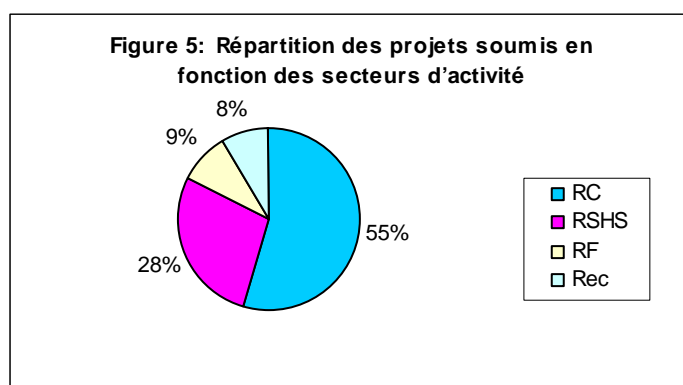
Il est important de savoir que, sur cette série de résultats, les 5 appels d'offres étudiés correspondent à une **période particulière de réduction budgétaire**. Ce mouvement a été ressenti dans tout le monde de la recherche et a marqué un temps de restriction financière, raison pour laquelle les chiffres de financement peuvent être considérés comme étant en deçà des valeurs habituellement constatées.

ii. Les secteurs d'activité et les pathologies

Les projets présentés lors des 5 appels d'offres ont été classés par thématique de recherche et de pathologies, définissant ainsi les priorités de l'agence pour la recherche dans les pays en développement.

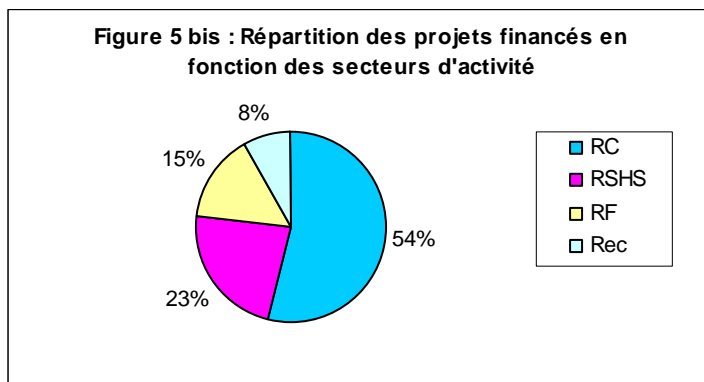
Plus de la moitié des 85 projets (55%) concernent la **recherche clinique (RC)**, un tiers (28% et 8%) la recherche en sciences humaines et sociales (RSHS) et en économie de la santé (Rec), et le reste (9%) la recherche fondamentale (RF).

Ces données sont représentées sur la figure 5.



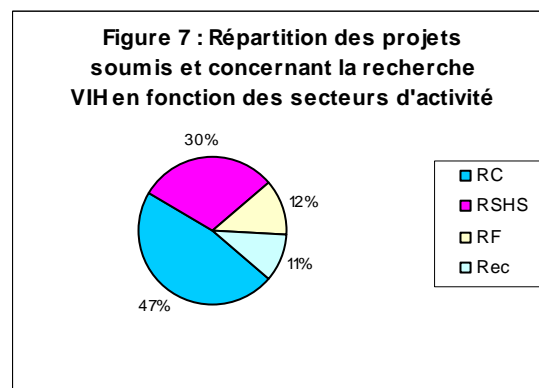
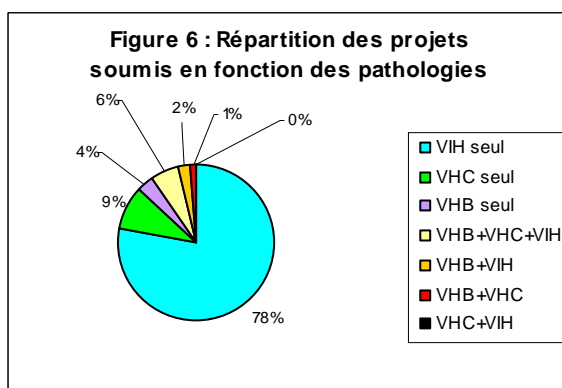
Nous avons regardé ces mêmes secteurs d'activité pour les projets financés. On retrouve environ les mêmes valeurs qu'avec les projets totaux soumis : 54% en RC, 23% en RSHS, 8% en Rec et 15% en RF. Ces données sont représentées sur la figure 5 bis. Elles

correspondent effectivement aux priorités de l'agence, souhaitant soutenir des projets qui contribuent le plus à un impact direct sur la santé publique.



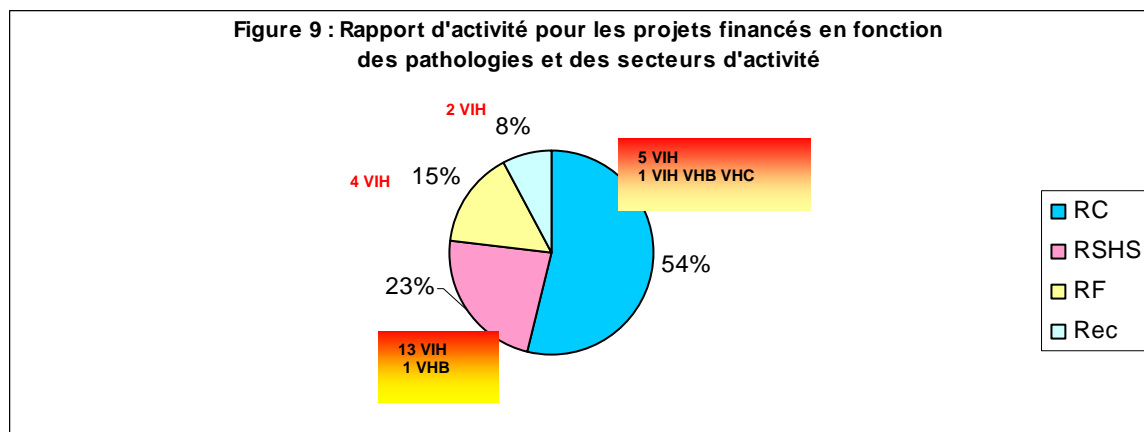
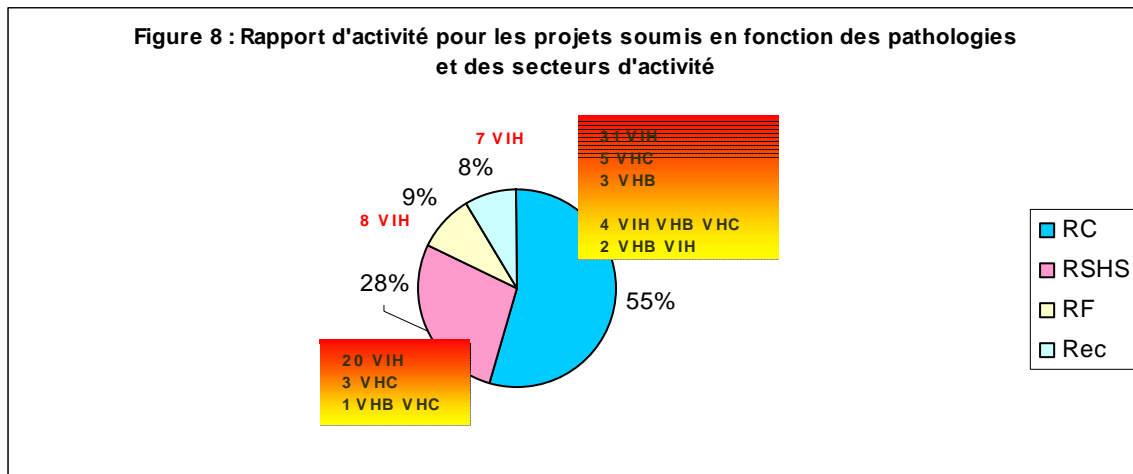
Ensuite, selon les pathologies étudiées au sein des recherches proposées, **plus de trois quarts** des 85 projets (78%) concernent l'infection à **VIH** uniquement, 9% les hépatites virales C et 4% les hépatites virales B. Le reste des projets s'oriente vers l'étude des co-infections. Au total, près de 85% des recherches portent sur le VIH (ces données sont représentées sur la figure 6). Ce chiffre monte à 95% pour les projets financés.

On constate donc la place importante que prend le **VIH** au sein de l'ANRS, correspondant à la réalité de l'épidémie et ainsi à la priorité de l'agence. Une représentation des projets spécifiques VIH est faite sur la figure 7. Il est important de savoir que les hépatites virales n'ont été que récemment intégrées au service PED. Un appel d'offres spécifique leur était consacré (premier appel d'offre 2004) afin d'inciter les chercheurs à proposer des projets sur ces thèmes. Il est donc relativement normal sur cette période donnée de ne voir que peu de projets financés sur les hépatites virales, ce qui ne reflète probablement pas l'activité prochaine de l'agence dans ce domaine.



Si on croise les données entre les différents secteurs de recherche et les pathologies (figure 8), on observe que les hépatites virales B et C ne sont étudiées qu'au sein de la recherche clinique et en sciences humaines et sociales. Les recherches fondamentales et en économie

de la santé ne portent que sur le VIH. On retrouve globalement les mêmes données au sein des projets financés (figure 9).



Cette série de résultats permet non seulement de connaître les propositions faites à l'agence sur ces 2,5 dernières années en terme de recherche dans les PED, d'avoir un aperçu des types de projet soumis mais aussi d'avoir une idée précise de l'orientation scientifique du service PED, au regard des projets soutenus financièrement.

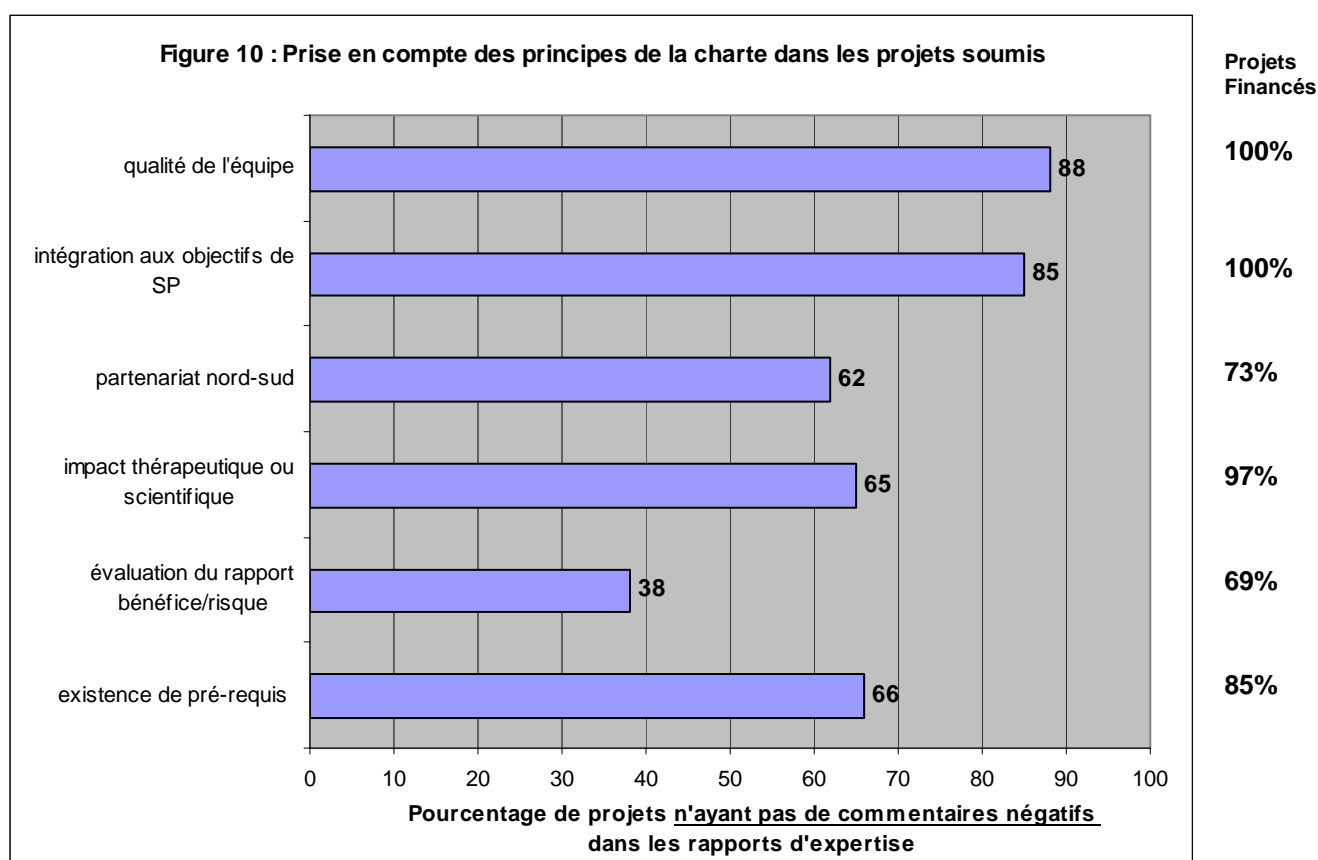
Le constat final est que la recherche de l'ANRS dans les PED est axée particulièrement sur **l'infection par le VIH, surtout en recherche clinique et en sciences humaines et sociales**. Si on veut mettre ces données en parallèle aux orientations de la charte d'éthique, qui est plus spécifiquement dédiée aux recherches cliniques sur le VIH, on voit qu'il y a donc une bonne corrélation entre l'activité principale du service et la « destination » première de la charte.

IV.3.c Etude des principes généraux de la charte d'éthique

Il nous semblait intéressant après avoir typé les différents projets soumis à l'agence de voir comment au sein de ces projets, la charte d'éthique était prise en compte, en rapport à un certain nombre de principes et d'engagements énoncés. A partir des principes de la charte énoncés dans le chapitre I (Principes généraux) six items ont été construits.

Pour rappel, ces résultats ont été obtenus uniquement à partir des commentaires négatifs répertoriés dans au moins un des rapports d'experts ou autres pièces du dossier.

Les résultats de cette analyse sont présentés ci-après sur la figure 10.



i. La qualité de l'équipe

Dans le point 1.6 de la charte, il est dit que « la responsabilisation, la compétence et le niveau d'information des partenaires contribuent au respect et à la promotion des principes éthiques ». Comment l'équipe présentant le projet était-elle perçue par les rapporteurs : connue, qualifiée, compétente ? Ou encore dans combien de projets le CSS6 émettait-il une réserve sur l'équipe ?

Dans **88%** (75 projets) des projets, les rapporteurs n'avaient pas émis de réserve sur l'équipe présentant le projet. En général, (sauf dans un projet), deux noms, un chercheur nord et un sud signaient le projet, soit au total 169 investigateurs. Sur ces 169 investigateurs,

seuls 106 investigateurs différents ont déposé une fois un projet sur les 5 appels d'offres étudiés. Certains d'entre-eux (39) avaient déposé déjà au moins deux fois un projet - le même reformulé ou un différent - (3 fois pour 6 chercheurs et 4 fois pour 2 chercheurs).

Dans plus d'un tiers des cas, on voit donc que les investigateurs postulants ont déjà une expérience de demande de financement et que seulement pour un dixième d'entre-eux, les rapporteurs sont réservés. Ces valeurs contribuent à faire penser que les équipes demandeuses sont compétentes et expérimentées tant dans la conception des projets que dans l'adéquation qu'elles forment avec les projets.

ii. Partenariat nord-sud et Intégration du projet à un objectif de santé publique du pays

Ces deux principes apparaissant dans les points 1.1 et 1.6 de la charte : la recherche « développée en partenariat entre des chercheurs du Nord et du Sud, Elle s'inscrit nécessairement dans les objectifs de santé publique du pays. » puis « ... engagement partenarial... », nous avons donc cherché à savoir comment les rapporteurs notaient la façon dont les auteurs se prononçaient sur ces deux notions.

Dans **62%** des projets, les rapporteurs notent un partenariat affiché et qui semble réel entre les équipes du nord et du sud et dans **85%** des cas, le projet s'inscrit effectivement dans un objectif de santé publique avec une amélioration effective de la situation sanitaire du pays.

iii. Impact potentiel de la recherche en terme de retombées scientifiques et/ou thérapeutiques

Comme il a été décrit auparavant, la charte insiste sur les retombées à long terme de la recherche pour les participants ou pour la communauté. Il nous a donc semblé ensuite intéressant de voir comment les rapporteurs qualifiaient le projet par rapport à son impact avéré pour les populations soit en terme de retombées thérapeutiques de la recherche ou de bénéfice thérapeutique direct à court ou à moyen terme ; soit en terme de retombées scientifiques ou d'amélioration des connaissances fondamentales ou plus largement humaines et sociales. A l'expertise des projets, les rapporteurs n'ont pas émis de réserve sur les retombées thérapeutiques ou scientifiques effectives des projets dans **65%** des projets.

iv. Evaluation du rapport bénéfice-risque

Ensuite, nous nous sommes intéressés en effet à l'évaluation du rapport, notion fondamentale dans tous les textes étudiés comme nous avons pu le voir. Le rapport bénéfice-risque a été jugé favorablement dans **38%** des recherches.

v. Etude des pré-requis

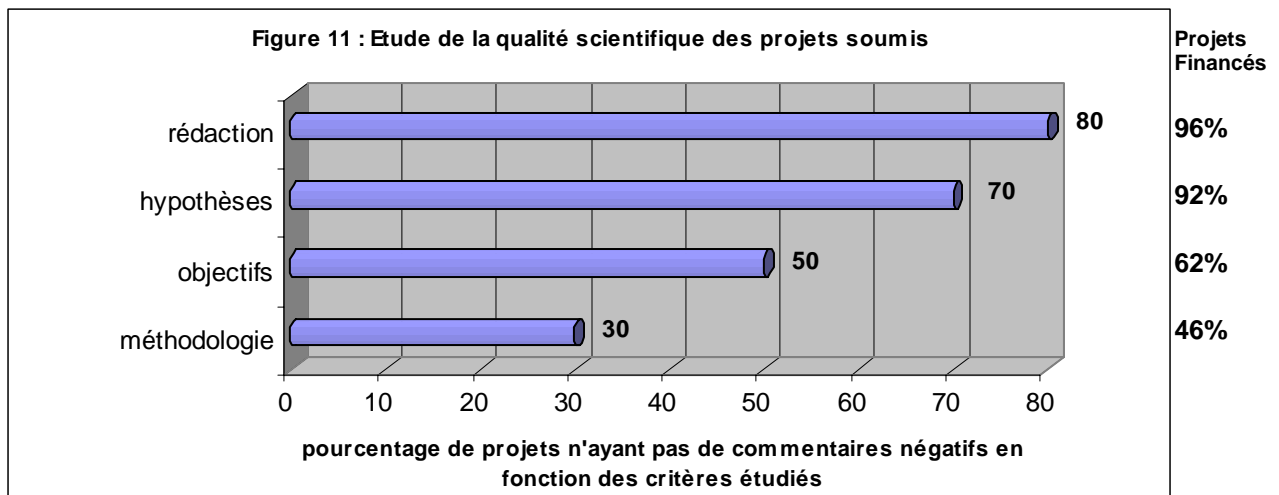
Enfin la présence - ou l'absence - de pré-requis, du type bibliographie adaptée, concept théorique validé, données sur l'animal, ou données intermédiaires sur l'homme validant les hypothèses avancées dans le projet, a été le dernier item étudié, au regard du respect des bonnes pratiques scientifiques. Les pré-requis n'ont pas été jugés comme insuffisants ou inadéquates pour les rapporteurs dans **66%** des projets.

Ces items ont été étudiés de manière plus ajustée sur les projets financés par l'agence. Les chiffres sont présentés à droite du graphique de la figure 10 ; on voit que d'une manière générale, les valeurs des pourcentages sont très nettement supérieures.

IV.3.d Etude de la qualité scientifique des projets

En se basant sur le fait qu'une recherche ne pouvait être éthique que si elle reposait sur des bases scientifiques solides, quatre critères correspondant à la qualité scientifique des projets ont ainsi été étudiés. Et la question posée était : Dans quels projets de recherche, les rapporteurs n'avaient-ils pas émis de critiques sur la rédaction du protocole, les hypothèses de travail, les objectifs de la recherche ainsi que les méthodologies employées ?

Ces données sont regroupées sur la figure 11.



La **qualité rédactionnelle** amenant à une bonne compréhension scientifique du projet est le premier critère. Dans **80%** des projets, les rapporteurs n'avaient pas émis de commentaire négatif ni de réserve sur la rédaction du protocole. Les critiques les plus fréquentes reposaient sur une rédaction trop succincte pour la plupart des projets, puis sur une rédaction trop confuse, complexe ou trop théorique.

Les **hypothèses** avancées ont convaincu les rapporteurs dans **70%** des projets. Pour les 30% restants, les hypothèses paraissaient le plus souvent non valides, trop confuses, complexes ou trop nombreuses.

Dans 50% des projets, les **objectifs** du projet n'ont pas été critiqués par les rapporteurs. Pour l'autre moitié, ils semblaient autant non valides que confus, complexes, puis hors champ de compétence de l'ANRS ou encore peu réalisables.

Enfin, dans seulement **30%** des projets, la **méthodologie** présentée n'a pas été commentée négativement. Les commentaires les plus fréquents concernaient par exemple : le manque de validité, un défaut de réalisme et l'inadéquation de la méthode envisagée avec les objectifs. Deux points plus précis ont été particulièrement commentés dans un certain nombre de projets : les critères d'inclusion des personnes et leur recrutement.

Au sein de la méthodologie, la technicité et le matériel étaient souvent qualifiés de « à revoir » (pour le manque de validité et de précision) ainsi que la gestion des données et les analyses statistiques (même commentaire). Ainsi, c'est le critère d'ordre méthodologique qui a été le plus souvent critiqué dans les projets puisque près de trois quarts des projets semblent être discutés sur ce point.

L'enquêteur explique cela par le fait que la méthodologie est peut-être le critère soumis le plus facilement à des discussions selon l'approche (fonction de sa compétence) que l'on a du projet. L'enquêteur a souvent entendu dire lors de la réunion du CSS6 « je n'aurais pas fait comme cela » lorsqu'un membre parlait de la méthodologie, mais tout en validant celle choisie par son confrère.

Pour chaque critère, un projet pouvait présenter plusieurs critiques différentes sur un même critère étudié (hypothèses non valides et trop complexes à la fois, par exemple) ou encore plusieurs critiques sur des critères différents (objectifs et méthodologie, par exemple). 81% des projets présentaient des commentaires sur 2, 3 ou 4 des critères étudiés et seulement 10 projets n'avaient aucun commentaire sur leur qualité scientifique au travers des 4 critères étudiés.

Cela peut être expliqué par un lien de cause à effet. En effet, des objectifs complexes ou peu réalistes peuvent conduire sans doute à une méthodologie qualifiée de non adaptée aux objectifs énoncés, d'autant plus si l'équipe écrit un projet jugé de qualité rédactionnelle peu

claire par exemple. Néanmoins, l'étude des critères et de leurs critiques a été réalisée en connaissance de ce point, avec une analyse la plus objective possible.

L'analyse a été encore une fois ajustée sur les projets uniquement financés ; de la même manière, les valeurs présentées à droite du graphique de la figure 11 sont supérieures, c'est-à-dire que les projets financés par rapport aux projets totaux soumis ont été moins critiqués sur les 4 critères étudiés.

IV.3.e. Etude des considérations éthiques des projets : 3 items choisis

i. Relevé des problèmes éthiques

Une étude des problèmes éthiques rencontrés dans les projets, leurs natures et prises en compte au sein de la charte ou du questionnaire, a été réalisée.

Comme il a été dit auparavant, dans cette partie, l'analyse des projets s'est faite non seulement par la consultation des pièces du dossier (rapports du CCS6 et comptes-rendus du CSS6 et du service PED, l'ensemble étant toujours noté « rapporteurs ») mais aussi par l'enquêteur lui-même. Il aurait été intéressant de noter le nombre de fois où les avis étaient divergents ou différents entre l'enquêteur et les rapporteurs mais cela n'a pas été fait de manière précise. La différence d'avis entre rapporteurs et enquêteur a surtout été mise en évidence pour des projets qui d'après les pièces consultées ne présentaient pas de problèmes éthiques mais qui étaient néanmoins relevés par l'enquêteur.

Dans **54%** des projets présentés, les rapporteurs ou l'enquêteur ont souligné la présence d'un ou de plusieurs problèmes relevant de l'éthique de la recherche engagée. Pour les projets financés, le chiffre est de 46%.

Les items les plus fréquemment retrouvés étaient :

- Le suivi et la prise en charge pendant la recherche
- La notion de bénéfice
- La notion de retombée à plus long terme, de pérennisation
- Le suivi et la prise en charge post recherche
- Le consentement
- La notion de confidentialité
- L'information donnée au participant de la recherche
- Le rendu des résultats

Puis de manière plus sporadique, des items comme les critères d'inclusion, la stigmatisation des personnes, les objectifs de la recherche et la notion de risque semblaient aussi poser un problème.

ii. Présence d'un chapitre spécifique éthique au sein du projet rédigé

Ensuite, nous avons cherché à voir si les auteurs avaient rédigé un chapitre ou un paragraphe ayant trait à l'éthique ; un certain nombre de projets avait aussi un paragraphe nommé « réglementation » (environ un quart des projets), où l'on pouvait retrouver des notions d'éthique. Cet ensemble de projets où il y a un chapitre abordant des spécificités éthiques constitue **52%** des projets (54% pour les projets financés).

Quatre notions apparaissent alors comme celles les plus abordées dans ce chapitre (dans un projet sur deux, une de ces notions apparaît au moins) : confidentialité, consentement, soumission à un comité d'éthique local ou national et prise en charge du patient pendant la recherche.

Il est intéressant de constater que ces 4 items sont considérés comme des notions élémentaires ou fondamentales d'éthique, communément admises et fréquemment citées comme règles éthiques.

Pour le reste des projets, 24 items (cités moins de 6 fois au total) sont retrouvés comme le respect de la Déclaration d'Helsinki, la prise en charge de la personne après la recherche, les critères d'inclusion, le bénéfice individuel, le respect des bonnes pratiques cliniques, la communication des résultats, l'information à donner à la personne, la présence d'un médecin référent, l'arrêt du protocole, la mise à disposition des traitements, les notions d'assurance, de risque, de non-assistance à personne en danger...

Ensuite, il semblait aussi intéressant d'étudier les catégories de projets qui présentaient ces chapitres éthiques, selon qu'ils soient des projets de recherche clinique, fondamentale, en sciences humaines et sociales ou en économie de la santé. En effet, on comprend qu'un projet en économie de la santé soit moins attentif à des règles éthiques dans la mesure où par exemple, il n'inclut pas des personnes, contrairement à un projet en RC ; mais d'autre part, comme relevé dans 25% des projets, ce chapitre pourrait aussi être consacré à de la réglementation plus générale sur la confidentialité ou sur le rendu des résultats qui sont des notions aussi valables dans le domaine recherche en économie de santé qu'en clinique. En fait, on constate qu'effectivement aucun des projets en Rec n'a de chapitre éthique. Deux tiers des projets en RC et environ 40% des projets en RSHS et en RF ont en un. Pour les

projets financés, la répartition est un peu différente : 64% en RC, 66% en RSHS et 25% en RF.

iii. Présence au sein du dossier d'appel d'offres d'un formulaire de consentement et d'une notice d'information

Enfin, on a étudié les projets qui fournissaient dans le dossier d'appel d'offres une notice d'information et/ou un formulaire de consentement. Dans seulement **32%** (27 projets) des projets, ces deux documents ont été retrouvés, avec 4 projets où il n'existait que le formulaire de consentement sans la notice d'information, 4 projets où la notice pouvait être qualifiée de très succincte (elle se composait de quelques lignes).

Pour les projets financés, les chiffres sont globalement les mêmes.

Une lecture des documents fournis a été effectuée et dans deux tiers des cas, les documents semblaient vraiment difficiles à comprendre, incomplets et inadaptés en regard des populations pour lesquelles les documents étaient destinés.

Une corrélation a été faite avec la question 4.2 du questionnaire éthique qui s'intéresse à la soumission de ces documents à des représentants qualifiés de la communauté ou des associations de personnes vivant avec le VIH. Dans 60% des cas, les auteurs répondent qu'effectivement ils ont soumis ou ils soumettront les documents à ces personnes.

Puis, comme précédemment, il a été regardé dans quels types de projets, ces documents étaient fournis dès le dossier d'appel d'offres. En effet, tous les types de projets ne requièrent pas ces documents, indispensables quand la recherche inclut des personnes. Ce ne sont qu'environ 40% (43% pour les projets totaux, 38% pour les projets financés) des projets en RC qui fournissent les documents qui sont pourtant le type de projet le plus à même d'y recourir. Pour les RSHS, en moyenne 20% des projets comportent ces documents (25% pour les projets totaux et 17% pour les projets financés) et pour les projets en RF, environ 30% (38% et 25% respectivement totaux et financés). Il n'y avait ni notice d'information, ni formulaire de consentement pour les projets en économie de la santé, ceux-ci n'en nécessitant effectivement pas ici.

IV.3.f Analyse des questionnaires éthiques

Pour affiner les résultats de ce travail rétrospectif, une analyse approfondie des questionnaires éthiques a été réalisée.

Sur les 85 projets analysés, **14%** (12 projets) n'avaient pas de questionnaire éthique dans le dossier d'appel d'offres et près de 20% des projets financés (5 projets : 2 en RC, 2 en Rec, 1 en RF et 1 en RSHS).

Pour un projet, deux questionnaires éthiques avaient été remplis (correspondant à une recherche prévue sur un site africain et un asiatique).

74 questionnaires ont ainsi été analysés.

L'analyse des réponses a été faite en deux temps, sur les 3 premières questions puis sur les 13 dernières, du fait des dissemblances de « nature » des questions, plutôt administrative ou logistique pour les 3 premières questions (même si elles correspondent à des principes énoncés dans la charte) et de « formulation » des questions concourant alors à des modalités, voire des obligations, de réponses possibles différentes.

Les analyses ont d'abord été effectuées quantitativement puis qualitativement quand cela semblait le plus approprié, soit pour les 13 dernières questions surtout.

L'enquêteur fait remarquer dès à présent que les résultats présentés ci-après concernent l'ensemble des projets présentés. L'ajustement sur les projets uniquement financés a été fait pour chaque série de données ; sans qu'il soit apparu de différence majeure dans les séries de résultats, entre projets financés et projets totaux soumis, les valeurs pour les projets financés seront mentionnées sans interprétation sauf pour celles qui se sont révélées les plus divergentes.

i. Analyse des 3 premières questions posées.

- Analyse quantitative

A la question I « A quelle(s) autorité(s) de Santé (et autres autorités éventuelles) du ou des pays concernés, votre projet est/sera-t-il soumis ? », les auteurs donnent une réponse dans 97% des projets (même valeur pour les projets financés).

Pour la question II.1 « A quel(s) comité(s) votre recherche est/sera-t-elle soumise ? », il y a 91% de réponses (97% pour les projets financés).

Par contre, à la question II.1 « Le comité indépendant a-t-il été constitué pour la recherche ? », seulement 29% des auteurs des projets répondent par l'affirmative et citent avec précision les membres du comité indépendant (CI) pressenti. Ce chiffre est de 34% pour les projets financés.

Dans 39% des projets (46% pour les projets financés), la constitution d'un CI est prévue mais sa composition est non précisée ; les auteurs justifient leur réponse par l'attente d'une réponse de financement de l'agence.

32% des chercheurs répondent qu'il n'y aura pas de constitution d'un comité indépendant et 20% ne se justifient pas. Donc 12% justifient leur réponse en s'acquittant de la constitution de cette instance par la nature même de leur recherche (recherche en sciences sociales) et ainsi par le « manque de pertinence d'un CI » ou par le manque de compréhension du rôle du CI ; d'autres expliquent qu'un comité scientifique ou un comité de coordination a déjà été prévu pour la recherche et ferait alors office de comité indépendant.

Pour près d'un tiers des chercheurs, il n'y aura donc pas de constitution d'un CI en tant que tel, même si l'on pourra trouver au sein du « staff » de l'équipe de recherche des instances similaires à ce CI, probablement moins indépendantes. On peut noter que seuls 20% des projets financés ne constitueront pas de CI mais dans tous les cas, les chercheurs ne se justifient pas.

- Analyse qualitative

Les réponses données pour les autorités nationales (question I) semblent correspondre effectivement à des instances existantes, compétentes et adéquates au type de recherche engagée, au vu de la dénomination de l'instance.

Pour les comités d'éthique (question II), l'analyse est plus difficile de manière rétrospective et reste surtout théorique. Les instances citées semblent effectivement aussi correspondre à des instances adéquates, existantes ou mises en place pour la recherche, mais leur indépendance et leur véritable compétence n'ont pas pu être mises en évidence dans ce travail avec les éléments dont disposait l'enquêteur.

Enfin, une analyse précise de la composition des comités indépendants (question III) n'a pas été faite puisqu'elle doit être réalisée sur le terrain, pour voir effectivement quels comités se sont mis en place et dans quelles conditions.

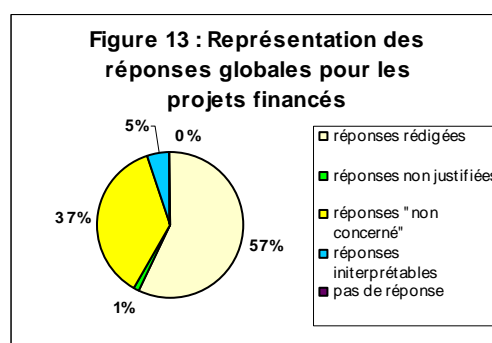
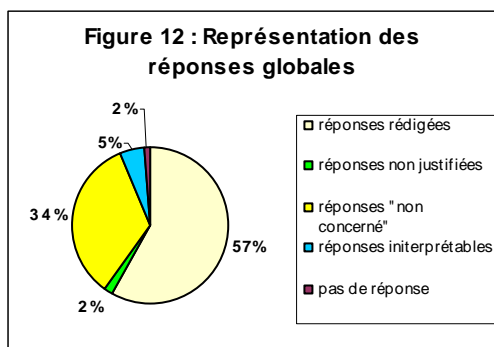
ii. Analyse des 13 dernières questions, par questionnaire

- Analyse quantitative

962 réponses ont été analysées (74 questionnaires et 13 questions).

Le taux de réponse global est de 98%. Il y avait donc 2% de questions sans réponse.

Plusieurs modalités de réponses ont ensuite été observées. Elles sont représentées sur la figure 12 pour tous les projets soumis et 13 pour les projets financés. Seules les valeurs des projets soumis seront commentées.



Dans **57%** des cas, l'enquêteur a pu lire une **réponse justifiée**, rédigée par l'auteur. Cette catégorie de réponses correspond aux réponses dites rédigées.

Dans **2%** des cas, les réponses données n'étaient **pas justifiées**, l'auteur avait simplement répondu oui ou non à la question. Cette catégorie de réponses sera dénommée réponses non justifiées. On pourra noter que seules 4 questions sur 13 sont formulées de façon à avoir une réponse qui demande explicitement une justification. Pour ces 4 questions, la réponse était justifiée dans 100% des cas.

La catégorie suivante de réponses observées sera appelée la catégorie des réponses cochées « **non concerné** », car la proposition de réponse « cette question ne concerne pas la recherche » (réponse abrégée par la suite dans le texte par l'expression « non concerné ») a été choisie. **34%** de questions avaient cette réponse.

Enfin, **5%** des réponses ont été qualifiées de **réponse ininterprétable**, réponses non exploitables car totalement inadaptées à la question posée, elles ne correspondaient pas à la question posée. L'enquêteur ne peut expliquer clairement cette inadéquation totale dans ce travail rétrospectif ; la question a pu être effectivement très mal comprise – mal posée ou mal interprétée - ou le chercheur s'est trompé dans sa réponse.

- Analyse qualitative

L'analyse qualitative a été basée sur la notion de réponse « correcte ». Afin d'objectiver la qualité de la réponse donnée, l'enquêteur a analysé les réponses en fonction de leur pertinence par rapport au projet.

Si la réponse donnée semblait cohérente ou pertinente face à la lecture du projet, celle-ci était qualifiée de réponse correcte. Si elle ne l'était pas, elle était qualifiée d'incorrecte.

Ensuite, il a été étudié si la réponse correcte apportait une information supplémentaire par rapport au projet ou si elle n'apportait rien. En effet, soit cette réponse correcte était rédigée au sein du questionnaire sans l'être dans le projet, soit elle l'était au sein du questionnaire mais aussi au sein du projet.

Par extrapolation, l'enquêteur a essayé de montrer dans quel cas une question avait permis de susciter une réflexion appropriée du chercheur sur la notion abordée dans la question posée, le conduisant alors à donner une réponse correcte dans le questionnaire et ainsi de contribuer à enrichir son projet via le questionnaire, qualifié alors d'utile.

Cette analyse s'est faite sur chaque catégorie de réponses (sauf les ininterprétables) pour les projets totaux soumis et les projets financés. Sans qu'il y ait de différence importante de valeurs, seuls les résultats des projets totaux soumis seront donnés.

- Analyse qualitative des réponses rédigées

L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des 57% de réponses rédigées.

Dans **71%** de ces réponses, une **réponse correcte** a été observée. Dans 23% de ces 71%, la notion abordée par la question posée figurait effectivement dans le questionnaire mais aussi dans le projet. Le questionnaire était alors redondant et n'apportait pas d'information supplémentaire. On peut se demander si néanmoins, le questionnaire avait permis de susciter une réflexion de la part du chercheur.

Dans 15% des 71%, la réponse donnée dans le questionnaire ne pouvait pas être qualifiée de correcte ; on ne trouvait pas non plus de réponse à la notion abordée par la question dans le projet. Le questionnaire n'apportait ici rien non plus et il n'y a pas eu de réflexion du chercheur.

Et enfin dans 14% des 71%, le projet semblait plus explicite que le questionnaire sur la question posée, sans qu'une réponse correcte ne figure vraiment dans le projet. Le chercheur avait-il alors anticipé un peu sur la notion abordée sans que le questionnaire ne puisse dans ce cas être qualifiée d'utile, car non rempli correctement ?

Donc ce n'est que dans 48% des cas, que l'on a pu observer une réponse correcte apportant réellement des informations supplémentaires par rapport à celles que l'on pouvait trouver à la lecture du projet.

Dans 52% des cas, on constate donc que le questionnaire n'apporte rien de plus que le projet. Peut-on dire dans ce cas que le questionnaire n'a donc pas permis de susciter une réflexion appropriée sur les notions abordées dans le questionnaire ? Dans 15%, il est clair que non puisqu'on ne retrouve pas de réponses correctes dans le projet. Pour les 37%

restants, même si le questionnaire a permis d'amorcer une réflexion appropriée sur les notions abordées, ce qui est certain, c'est que dans ce cas de figure, le questionnaire n'est pas rempli ou l'est moins bien que le projet et ainsi ne constitue pas une pièce consultable efficace.

- Analyse qualitative des réponses non justifiées

Comme il a été dit précédemment, la réponse donnée correspond à une réponse sèche, oui ou non, sans justification. Or seules 4 questions demandent explicitement par leur formulation, une justification. Donc pour plus de justesse, nous avons cherché pour ces questions sans réponse justifiée dans le questionnaire, la justification au sein du projet. Si celle-ci semblait adéquate, cela permettait alors de « valider » la réponse comme réponse correcte. Mais dans tous ces cas, on peut dire que le questionnaire en lui-même n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport au projet puisqu'il faut aller chercher au mieux une éventuelle justification au sein du projet.

Seules 37% des réponses sèches ne trouvent pas de justification dans le projet.

Pour ce qui est de l'incitation des chercheurs à réfléchir aux questions posées, l'enquêteur semble très perplexe sur cette démarche. Peut-on dire que dans 63% des cas, le questionnaire aurait permis une amorce de réflexion de la part du chercheur s'il ne s'explique pas dans le questionnaire ? Quelle valeur faut-il accorder à une réponse donnée sans justification, même si cela est demandé non explicitement ? Peut-on concevoir que le chercheur amorce une réflexion s'il n'en donne pas les tenants, d'autant que l'on parle effectivement d'éthique mais d'une éthique pratique concernant sa recherche ?

- Analyse qualitative des réponses cochées « non concerné »

La nature de ces réponses a été étudiée dans l'idée d'accorder à une réponse cochée « non concerné » la qualité de réponse correcte. En effet, certaines questions peuvent par la nature du projet ne pas le concerner. On comprendra par exemple qu'en économie de la santé, les questions sur la participation de la personne ne semblent pas pertinentes dans la mesure où dans cette recherche, il n'y a pas d'inclusion de personne en tant que telle. La réponse « non concerné » semble alors adaptée à la situation et sera alors qualifiée de correcte. Cela correspond effectivement à 64% des réponses cochées « non concerné ».

Ainsi, dans le cas contraire, certaines réponses cochées « non concerné » semblent irrecevables ; alors que l'on devrait trouver une réponse rédigée à la question posée car la problématique du projet doit absolument faire réfléchir à la notion abordée dans la question, il n'y a pas de réponse correcte dans le questionnaire (puisque cochée « non concerné ») ni

dans le projet. Dans 36% des cas, la question n'a donc pas permis d'obtenir une réponse correcte. L'enquêteur ne peut pas encore une fois interpréter précisément la raison pour laquelle le chercheur coche cette réponse ; soit la question est mal comprise - mal interprétée et/ou mal posée-, soit le chercheur n'a pas de réponse et coche par défaut cette réponse, ou par facilité.

Enfin, dans la même idée, il a été regardé le nombre de questionnaires qui avaient un taux de réponse cochée « non concerné » supérieure à la moitié des 13 questions (soit au moins 6 questions) afin de renforcer une éventuelle corrélation entre les réponses qualifiées d'irrecevables car cochées « non concerné » de manière inappropriée et la « mauvaise volonté » des chercheurs de réfléchir à la question posée. Environ 40% des questionnaires ont effectivement plus de 6 réponses « non concerné » cochées au total dont 4 questionnaires qui sont entièrement cochés « non concerné » (pour les 13 questions).

Dans tous ces cas de réponse « non concerné », le questionnaire n'apporte pas d'information supplémentaire et n'a probablement pas suscité de réflexion de la part du chercheur.

- Analyse qualitative globale

Pour conclure, au travers de toute cette série de résultats, le taux de réponse qualifiée de **correcte** correspondant à une réponse pertinente, rédigée ou non justifiée dans le questionnaire mais justifiée dans le projet ou encore cochée « non concerné » de manière adaptée, est en moyenne de **66%**. Mais le questionnaire n'apporte en réalité des **informations supplémentaires** que dans **48%** des cas et ce sont dans ces mêmes questionnaires que l'on peut affirmer que le chercheur a développé une **réflexion** sur les notions abordées dans le questionnaire.

On peut donc dire que dans près de la **moitié** des cas, le questionnaire ne permet pas d'éclairer le projet et **n'apporte rien** de plus par rapport au projet.

Et dans près d'**un tiers** des réponses analysées, l'enquêteur estime que le questionnaire **ne permet pas de susciter une réflexion** valable de la part du chercheur, bien que la problématique de la recherche doive le conduire à le faire, ne répondant ni de façon cohérente aux questions par rapport à son projet, ni justifiée ou cochant la réponse « non concerné » de manière inadaptée.

iii. Analyse des 13 dernières questions, par question

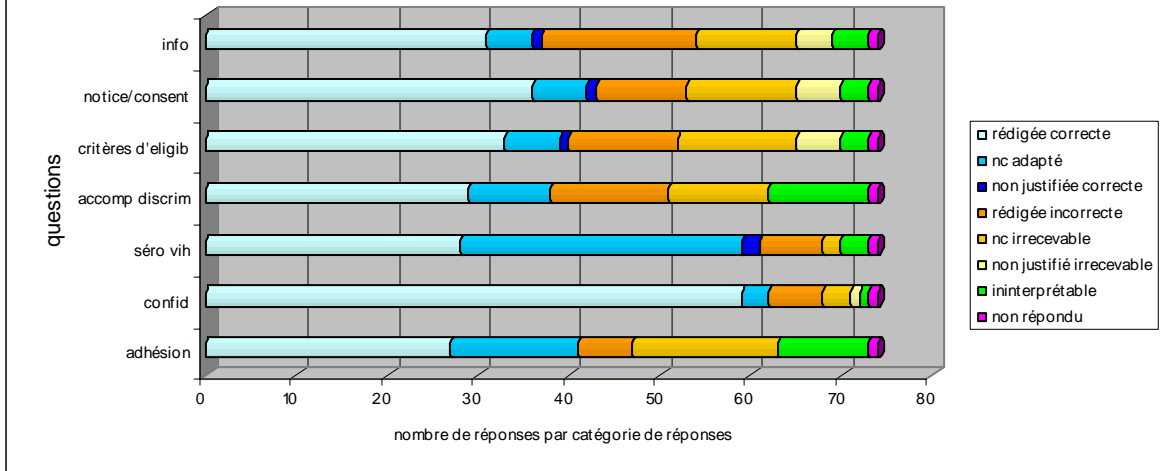
Au vu des résultats précédemment obtenus, il semblait enfin intéressant d'étudier quelles questions apportaient le plus par rapport au projet, quelles questions étaient les moins bien comprises, lesquelles pouvaient être source de variations d'interprétations importantes.

Dans la même démarche, il a donc été regardé pour chaque question les différentes modalités de réponses : réponse correcte, réponse non justifiée, réponse cochée « non concerné » de façon adaptée ou non, réponse ininterprétable....

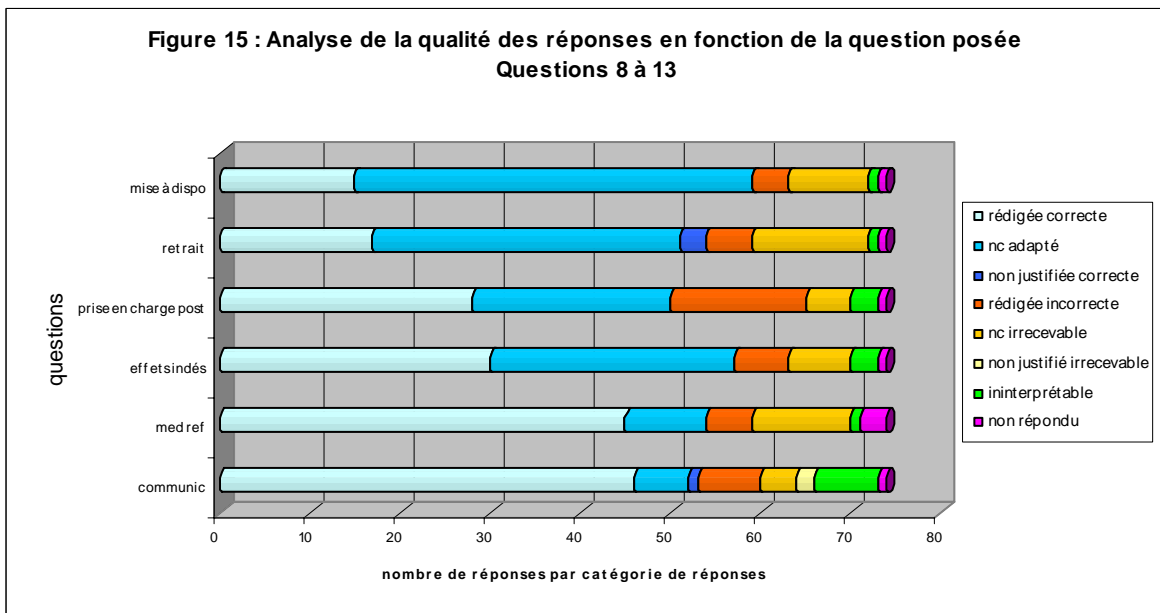
Les résultats sont présentés sur les figures 14 et 15 et de manière plus détaillée sur les figures 16 à 20. A noter que les valeurs sont données non pas en pourcentage mais en nombre de réponses sur 74 questionnaires analysés, sans distinction pour les projets financés.

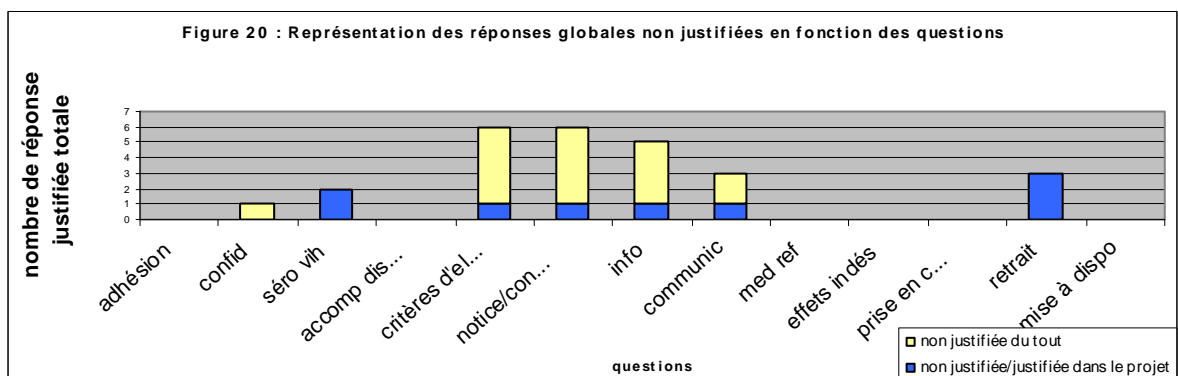
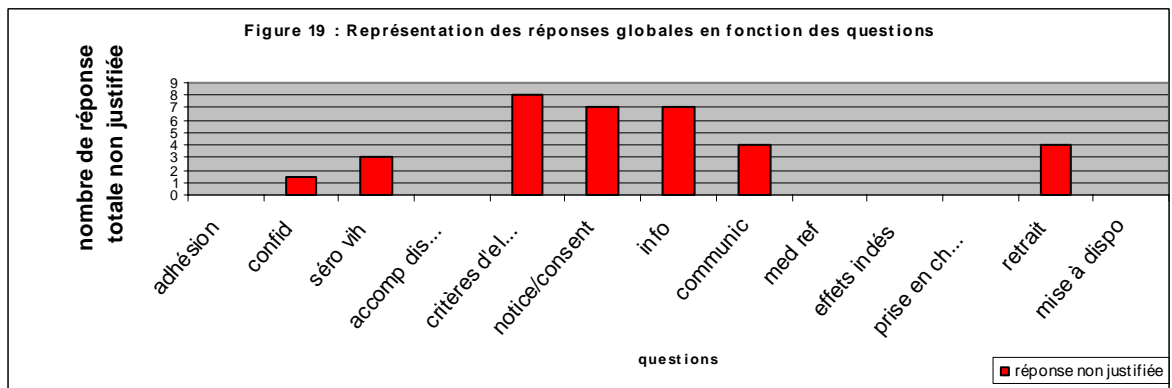
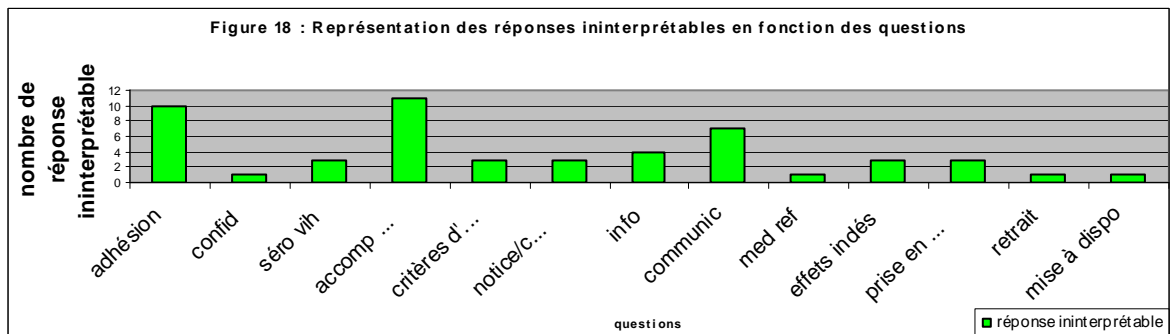
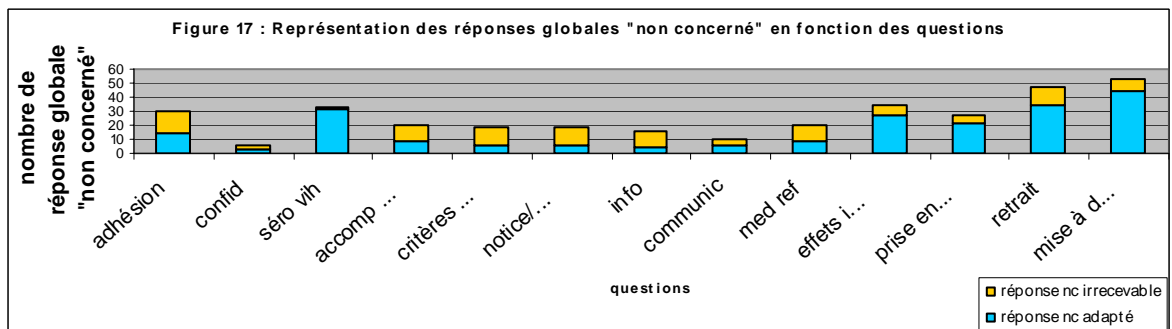
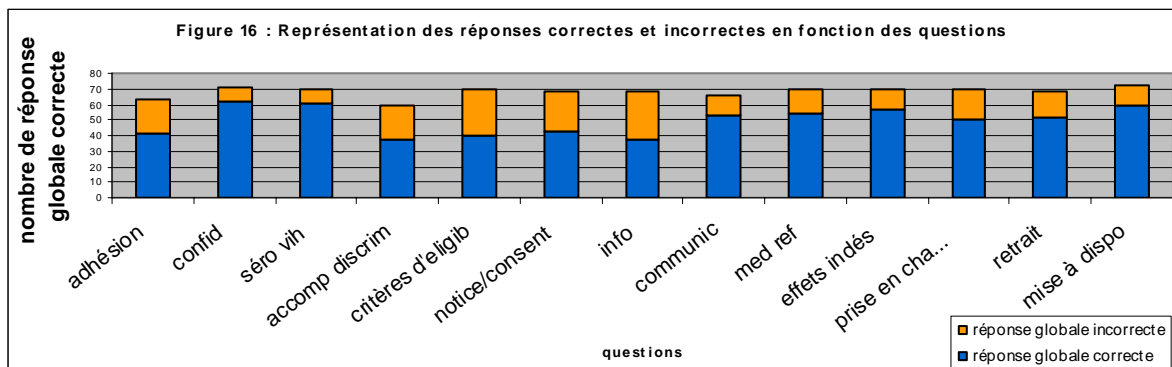
Sur toutes les figures concernant ces données, les réponses qualifiées de correctes (rédigées, non justifiées dans le questionnaire mais justifiées dans le projet et cochées « non concerné » de façon adaptée) sont représentées dans des nuances de bleu. Les autres réponses (rédigées non cohérentes, non justifiées ou cochées « non concerné » de façon irrecevable) sont représentées en nuance de couleur orange.

**Figure 14 : Analyse de la qualité des réponses en fonction de la question posée
Questions 1 à 7**



**Figure 15 : Analyse de la qualité des réponses en fonction de la question posée
Questions 8 à 13**





On peut observer que les questions abordant les notions de confidentialité et de modalités de réalisation de la sérologie VIH font partie des questions qui ont le plus de réponses correctes (plus de 80%) et particulièrement celle sur la confidentialité qui a le plus de réponses rédigées correctes. Ce sont également les deux questions qui ont le moins de réponses cochées « non concerné » ; on peut donc dire qu'elles sont celles qui apportent le plus par rapport au projet.

Les questions ayant de 60 à 80% de réponses correctes portent sur : la mise à disposition des traitements efficaces ; le recueil des effets indésirables ; le médecin référent ; les moyens mis en œuvre pour une communication adaptée du consentement ; le retrait d'une personne participant à la recherche ; et la prise en charge post recherche.

Mais seules les questions sur le médecin référent et les moyens mis en œuvre pour une communication adaptée du consentement apportent vraiment des informations supplémentaires (moins de 30% de réponses cochées « non concerné »).

Enfin, les questions sur l'adhésion, l'information sur la prise en charge, les critères d'éligibilité, l'accompagnement contre les discriminations et la soumission de la notice d'information/du consentement à des personnes compétentes ont autant de réponses correctes que d'incorrectes.

Les questions ayant le plus de réponses « non concerné » sont celles sur la mise à disposition des traitements efficaces (près de 90% de réponses « non concerné »), sur le retrait, puis celles sur le recueil des effets indésirables et sur la sérologie VIH ; on peut noter que pour ces questions, plus de trois quarts des réponses « non concerné » ont été qualifiées d'adaptées.

Les questions sur l'adhésion, l'information sur la prise en charge, les critères d'éligibilité, l'accompagnement contre les discriminations et le médecin référent ont autant de réponses « non concerné » adaptées qu'irrecevables.

Les questions où les réponses ont été les plus non justifiées dans le questionnaire sont celles abordant les critères d'éligibilité et la soumission de la notice d'information/du consentement à des personnes compétentes. Ces réponses non justifiées ne le sont pas non plus dans les projets dans 70% des cas. Par contre, la réponse à la question sur le médecin référent est non justifiée dans le questionnaire mais argumentée dans le projet.

La question la moins répondue est celle sur le médecin référent.

Les questions où les réponses sont le plus ininterprétables sont celles traitant de l'accompagnement contre les discriminations, de l'adhésion et des moyens mis en œuvre pour une communication adaptée du consentement.

IV.3.g Analyse des projets en fonction de la date d'appel d'offres

Une dernière analyse des projets a été effectuée en fonction de leur date d'appel d'offres. Cela permettait d'établir s'il y avait une corrélation entre la date de soumission des dossiers et la qualité des projets observée au travers de tous les critères étudiés et des réponses au questionnaire.

Il n'a pas été observé de changement typologique des projets en fonction des dates d'appels d'offres, ni de changement significatif dans la façon dont les chercheurs avaient répondu au questionnaire éthique.

Comme un certain nombre de chercheurs ont déjà soumis plusieurs fois un projet de recherche pendant la période d'étude donnée, leurs compétence et expérience auraient pu contribuer à une utilisation plus avisée de la charte, donc à une meilleure compréhension de ces principes et donc à une amélioration de l'intégration des principes au sein des projets qu'ils ont présenté. De même, les réponses aux questionnaires auraient pu s'enrichir.

Il n'apparaît donc ni progression, ni « essoufflement », visibles avec le temps, de l'intégration de la charte et du questionnaire au sein des dossiers d'appel d'offres soumis par les chercheurs.

IV.3.h Remarques

Même si toutes les données ont été analysées pour chaque série sur l'ensemble des projets présentés comme sur les projets financés en fonction des différents critères choisis (principes de la charte, qualité scientifique, problèmes éthiques...), ces données n'ont pas toujours été analysées en fonction des secteurs d'activité des projets (RC, RF, RSHS, Rec). Cela n'a été fait que pour certaines séries de résultats pour lesquels il semblait immédiatement intéressant d'avoir ces précisions, notamment pour l'étude de la présence d'un chapitre spécifique éthique au sein des projets et pour l'étude de la présence d'un consentement et/ou d'une notice d'information fournis.

Dans l'ensemble des critères et items que nous avons étudié, nous avons ainsi établi deux types de critères : ceux qui nous ont semblé incontournables quelque soit le type de recherche et ceux pour lesquels leur intégration au sein des projets dépendait effectivement et plus significativement du type de recherche engagée.

Dans la première catégorie de critères, on peut retrouver par exemple l'étude de certains principes de la charte. En effet, dans l'analyse de l'intégration des principes de la charte au sein des projets, les critères étudiés doivent par définition - puisqu'ils sont des principes de la charte et que le but du travail était de voir la compréhension de ces principes et leur intégration au sein des projets - se retrouver vraisemblablement dans **tous** les projets. Le type de projet ne peut pas justifier par exemple un manque de partenariat avec le pays où va se dérouler la recherche parce qu'il fait de la recherche fondamentale ou en économie de la santé. De même, la qualité scientifique des projets ne doit pas dépendre du type de projet ; il semble normal et presque obligatoire d'avoir une qualité acceptable quelque soit le projet. Il en est de même pour l'étude des problèmes éthiques.

Pour l'étude des questionnaires éthiques, la modalité de réponse « cette question ne concerne pas la recherche » utilisée à bon escient peut permettre de palier à ces interrogations et ainsi mettre en évidence justement que la notion abordée par la question n'est pas concevable pour le projet.

Par contre, dans la deuxième catégorie de critères, comme les retombées thérapeutiques ou l'évaluation du rapport bénéfice-risque, une analyse précise du type de recherche qui se préoccupe de ces critères particuliers pourrait effectivement être intéressante car dans certains cas, ces notions peuvent paraître moins claires et lointaines des préoccupations principales de certains projets. L'effet final serait alors d'obtenir des résultats plus ajustés, avec des problématiques centrées sur des projets réellement concernés par celles-ci.

Pour les retombées thérapeutiques par exemple, les projets de recherche en sciences sociales et humaines et en économie de la santé sont moins concernés ; dans ces cas, les retombées plus scientifiques doivent alors impérativement être visibles, sinon qu'en est-il d'une recherche sans amélioration des connaissances ? Pourrait-on alors la qualifier d'éthique ?

Il en va de même avec la notion de bénéfice-risque dans une recherche en économie de la santé. Si on prend cette notion stricto sensu pour ces projets, elle paraît effectivement décalée ; mais remise dans son contexte, ou arrangée (par exemple, relation bénéfice-coût pour les populations), elle semble alors plus concevable. Il a été effectivement étudié des projets en RSHS et en Rec qui avaient mis en évidence ces principes, appliqués dans leur contexte.

Il pourrait donc être souhaitable de compléter cette analyse plus approfondie pour certains critères afin d'obtenir des résultats plus ajustés.

Ensuite, nous tenons de nouveau à souligner que les résultats présentés ici concernent effectivement l'ensemble des projets présentés et ont été ajustés sur les projets financés pour

avoir une idée précise de l'activité réelle du service PED. L'ajustement fait sur les projets uniquement financés montre dans l'ensemble quelques différences de résultats mais laissent percevoir malgré tout des résultats que l'on peut qualifier de non satisfaisants pour ces projets financés. Ainsi cela pourrait être source de commentaires non appropriés sur les équipes de chercheurs et surtout sur l'activité intrinsèque de l'agence et plus précisément au niveau de l'instance d'expertise.

Afin de clarifier cette perception, il convient de préciser deux points.

En effet, d'une part, le CSS6 évalue puis vote pour le financement potentiel de certains projets, qui peuvent parfois requérir une amélioration de leur qualité scientifique ou éthique. L'accord de financement peut donc se faire sur un projet qui a néanmoins des considérations et des remarques à prendre en compte. Comme il a déjà été dit auparavant, ces projets finalement financés sont retravaillés par les structures de l'agence et subissent alors une amélioration effective tant dans la conception du protocole de recherche que dans l'élaboration d'un formulaire de consentement par exemple. Des groupes de travail, des actions coordonnées et le service PED assurent un encadrement des équipes de recherche qui vont être soutenues par l'agence. L'enquêteur n'avait pas du tout accès à cette refonte éventuelle ; il a analysé des projets « bruts » présentés par les chercheurs, loin d'être ceux appliqués sur le terrain.

Et d'autre part, les critères choisis pour être étudiés en lien avec la charte ont été relevés sur des expertises écrites rapportant des avis pouvant diverger quelque fois ; la règle ayant été de prendre le plus de commentaires possibles, il suffisait donc que l'un des rapporteurs donne un avis négatif pour que le projet soit marqué négativement.

Les réunions du CCS6 produisent de nombreuses discussions autour des projets et permettent ainsi un débat dynamique et riche. Les confrontations entre les experts favorisent une réflexion sans doute plus concertée, dynamique et avisée.

Les rapporteurs peuvent alors changer d'opinion sur un projet. Le bilan de ces discussions n'est effectivement rendu que pour les projets qui ne seront pas financés : ce sont les comptes-rendus du service PED et du CSS6. Mais pour les projets financés, aucune pièce écrite n'est produite rapportant le débat. Seuls les rapports des experts sont fournis. L'enquêteur a donc procédé à un travail rétrospectif à partir de pièces figées présentant l'analyse de personnes « isolées ». Sans remettre en cause la qualité de l'expertise personnelle des rapporteurs, il aurait été sans doute plus juste d'intégrer les conclusions de ces débats à l'analyse des projets.

V. Discussion - Conclusion

V. 1 Recherches médicales : histoire, développement et éthique – Au cœur de la problématique Nord-Sud

On tend souvent à croire que l'expérimentation clinique est née au 19^{ème} siècle, qu'elle s'est réglementée à l'Ouest au cours des vingt dernières années, et que c'est sous cette forme qu'elle s'est diffusée dans le monde... Cela, au regard de ce qui se passe aujourd'hui, semble être une vision certainement progressiste et surtout optimiste du monde scientifique qui nous entoure.

Au Moyen Age, existait déjà une forme d'expérimentation clinique, ne serait-ce que pour mettre au point les doses pertinentes des remèdes chez l'individu, cible unique de la médecine, alors considéré dans son intégralité et sa variabilité (âge, sexe, profession, mode de vie, mais aussi saisons, voyages...). Cette expérimentation n'allait certainement pas sans une dose de réflexion sur l'information à donner au patient et sans une volonté de résultats⁵⁰. Ces dernières années, les essais cliniques ont enregistré un formidable développement partout dans le monde. L'émergence de virus inconnus, le « retour » de certaines maladies infectieuses, la nécessité d'expérimenter des drogues et des protocoles nouveaux, des stratégies thérapeutiques innovantes ont favorisé ce développement⁵¹.

L'urgence du progrès scientifique a autorisé des essais cliniques en tous genres, lancés souvent sans garde fou et reposant sur le désir de tester des hypothèses séduisantes et des drogues novatrices. Ce besoin toujours croissant de progresser vers encore plus de connaissance médicale a fait courir le risque d'abus et a créé la constitution de règles faisant l'objet du plus large consensus possible. En effet, la prise de conscience de dérives manifestes dans certains programmes de recherche médicale, d'introduction hâtive sur le marché de molécules dont les effets indésirables sont mal cernés, de manipulations de données dans certaines publications, a imposé la proposition de codes de bonne conduite. Ces codes n'ont eu de poids que dans la mesure où ils se sont progressivement imposés au niveau international comme des standards incontournables en la matière.

⁵⁰ Histoire contemporaine des médicaments. François Chast ; 1995 ; Editions La découverte

⁵¹ Chasseurs de virus. Joseph B. McCornick, Susan Fischer-Hoch ; 1996 ; Presse de la cité

Certains codes prononcés et signés de manière universelle tendent à régler la recherche dans le monde entier ; d'autres, plus particulièrement axés sur la recherche nord-sud, démontrent ainsi sa particularité.

Dans ce vaste développement d'expérimentation, les pays du sud, d'Afrique et d'Asie, ont été impliqués très tôt et ceci lié à un mouvement mondial d'une « volonté de décentralisation ». L'intérêt pour la recherche nord-sud a donc pris une place indéniable dans ce mouvement. La globalisation des essais cliniques a conduit très vite à ce qu'il n'existe aujourd'hui plus guère de terrain vierge avec des populations non encore soumises à des pressions chimiques mais dans le besoin urgent d'accès à des traitements. Et la problématique du VIH/SIDA a pris alors toute sa place, dans un contexte international de recherche sur une maladie à échelle mondiale. Les populations des pays du sud largement touchées, constituant un véritable « bassin humain » sans accès réel aux médicaments, sont un parfait exemple de cette globalisation. La demande urgente de « réponse » pour les populations du sud face à l'épidémie, les expose à la recherche des pays du nord, commanditaires et financeurs.

Le contexte à la fois politique, juridique, social et culturel dans les pays du sud est très différent de celui des pays industrialisés. Les enjeux économique, scientifique et humain se voient souvent déséquilibrés du fait de ces différences.

Les pays du sud, considérés comme des pays « en développement » appartiennent à des populations vulnérables à l'égard du monde occidental, malgré des ressources en moyens et en compétences souvent insoupçonnées.

Pour les pays du sud, les représentations véhiculées par le monde occidental sont souvent significatives de méfiance, d'incompréhension et de subjugation à l'égard du nord et ce, encore plus dans le domaine médical⁵².

L'importance des médecines traditionnelles dans les PED face au concept innovant de la biomédecine au nord, d'une part et d'autre part un droit à la santé encore complexe et relatif au sud face à une surconsommation du système de soins dans les pays riches, ne doivent cependant pas entraver l'élan indispensable des recherches à mener, marquant parfois la seule possibilité d'accès aux soins.

Mais comment des essais en recherche fondamentale ou des essais de prévention, par exemple, pourraient-ils être favorablement considérés et priorités par les populations du sud devant l'urgence de soins primaires ?

⁵² Comprendre l'Afrique. R. Luneau ; 1999 ; Karthala

L'éthique, pour sa part, peut se définir comme la branche de la philosophie étudiant les principes du bien et du mal dans la conduite de l'homme⁵³. Le souci d'une certaine éthique dans la pratique médicale, à savoir les devoirs de compassion, dévouement et désintéressement, n'est pas nouveau comme en témoigne le serment d'Hippocrate⁵⁴.

Dans le contexte d'expérimentation clinique sur l'être humain, l'éthique tente de concilier deux principes fondamentaux : le droit et la liberté de la recherche d'une part, le respect et la protection de l'autonomie de la personne d'autre part. La démarche éthique est un processus dynamique de réflexion et de débat.

L'existence de textes internationaux de référence en matière d'éthique de la recherche, s'appliquant universellement au nord comme au sud, apporte un cadre théorique aux pratiques. Un certain nombre de principes fondamentaux y sont promulgués pour la garantie du respect de la personne, et sa protection quand elle participe à une recherche.

Mais les principes éthiques et moraux forgés par une culture occidentale et enracinés dans celle-ci ne peuvent sans doute pas répondre de manière suffisamment acceptable aux particularités des recherches dans les pays du sud. La recherche biomédicale sur l'homme, soumise à des codes, est constituée de réglementations générales et spécifiques qui guident les chercheurs⁵⁵.

Les règles édictées valables a priori pour tous ne sont pas toujours faciles à respecter dans un contexte particulier, en regard par exemple aux modalités d'application dans les pays du sud notamment. Le respect de tels principes passe aussi par l'instauration d'un indispensable climat de confiance.

Devant ces constats, rien ne doit pourtant compromettre le caractère éthique d'une recherche engagée sur la personne humaine, de quelque origine qu'elle soit. La notion éthique dans les pays du sud peut sembler émergente et secondaire face aux problèmes pratiques de terrain et au manque vital de soins. Mais qu'en serait-il d'une éthique qui inciterait à ne pas réaliser

⁵³ Fondements philosophiques de l'éthique médicale. S. Rameix ; 1996 ; Ellipses

⁵⁴ Extrait du serment d'Hippocrate » traduit par Littré 1844 «... Dans toute la mesure de mes forces et de mes connaissances, je conseillerai aux malades le régime de vie capable de les soulager et j'écarterai d'eux tout ce qui peut leur être contraire ou nuisible. Jamais je ne remettrai du poison, même si on me le demande, et je ne conseillerai pas d'y recourir. Je ne remettrai pas d'ovules abortifs aux femmes.

Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans la pureté et le respect des lois Je ne taillerai pas les calculeux, mais laisserai cette opération aux praticiens qui s'en occupent. Dans toute maison où je serai appelé, je n'entrerai que pour le bien des malades. Je m'interdirai d'être volontairement une cause de tort ou de corruption, ainsi que tout entreprise voluptueuse à l'égard des femmes ou des hommes, libres ou esclaves. Tout ce que je verrai ou entendrai autour de moi, dans l'exercice de mon art ou hors de mon ministère, et qui ne devra pas être divulgué, je le tairai et le considérerai comme un secret... »

<http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>

⁵⁵ What makes clinical research ethical ? E. Emanuel, D. Weschler, C. Grady. JAMA ; 2000 ; 28 (20) ; p2072

une recherche alors qu'elle s'avèrerait nécessaire ? Cela pourrait alors être vraiment vécu comme une « perte de chance » pour ces populations, et cela n'est pas tolérable.

Quelles normes scientifiques de recherche choisir, et quelles normes éthiques adopter, quand les principes, recommandations et avis énoncés dans les textes universels ne font pas toujours figure de références concevables, légales et applicables d'un pays à l'autre ?

Dans tous ces débats, deux approches s'opposent sur les modalités de déroulement des essais cliniques dans les PED et sur leur éventuelle régulation. D'un côté, les tenants d'une éthique « universelle » jugent les pratiques condamnables et les textes existants insuffisants, susceptibles de favoriser l'exploitation de populations vulnérables et de pays pauvres. D'un autre côté, les partisans d'une éthique pragmatique et contextuelle considèrent que les inégalités sanitaires et économiques entre les pays justifient des différences dans la conception et la conduite des essais. Il leur paraît plus raisonnable de s'adapter à ces conditions en testant des médicaments dont les chances d'être accessibles dans ces pays leur paraissent plus grandes.

V. 2 La charte d'éthique de la recherche Nord-Sud de l'ANRS

Dans notre contexte de travail, la recherche que nous appelons nord-sud est une recherche menée dans un pays en développement par des chercheurs rattachés à un laboratoire français, et des chercheurs de pays du sud, co-investigateurs de la recherche. L'ANRS se place alors en tant que promoteur institutionnel français de cette recherche.

La loi Huriot-Sérusclat, comme nous l'avons vu, régit les recherches biomédicales françaises. Elle ne s'applique donc pas à ce type de recherche, réalisé sur des sites en dehors du territoire français. Les institutions françaises initiant des recherches dans les pays du sud sont donc confrontées à un manque à la fois sur le plan législatif et consultatif.

L'ANRS est donc confrontée aujourd'hui à ces difficultés quand elle souhaite initier une recherche dans un pays du sud. Prenant comme référence incontestable les principes fondamentaux des textes universels et malgré son expérience dans le domaine, la prise en compte des différences contextuelles s'avère encore complexe à mettre en pratique...

Souhaitant se doter d'un dispositif de nature, non seulement à garantir les règles éthiques des recherches menées avec les pays en développement, mais aussi à les faire appliquer, l'ANRS a publié voici trois ans deux documents, la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement et le questionnaire éthique, en tant que référentiel interne, édictant

principes et règles à respecter pour toute recherche nord-sud menée en collaboration avec l'ANRS dans un pays en développement.

Elle choisit de produire un outil à deux volets, en son nom, qu'elle intègre au sein de l'un de ses services. A son initiative, par le biais du comité de suivi de la charte, l'agence a affiché la volonté d'analyser cet outil et ce par un enquêteur externe indépendant.

A la question de savoir si une institution, comme l'ANRS, est capable de produire de l'éthique, une partie de la réponse peut prendre en considération cette volonté d'analyse comme une dynamique d'évaluation. Elle marque ainsi la capacité à approfondir, avec un certain recul nécessaire, son action, en permettant d'analyser les outils et les moyens qu'elle a mis en oeuvre. Elle s'inscrit là dans une résolution effective d'évaluation de ses pratiques en vue de leur amélioration éventuelle.

Par l'expérience acquise dans le domaine du VIH/SIDA, l'ANRS s'est vu confier une mission de santé publique pour l'amélioration des connaissances sur les infections à hépatites virales B et C.

Rapidement devant l'ampleur des épidémies, l'ANRS s'est placée comme promoteur public français des recherches sur ces trois infections dans les pays en développement. Grâce à ses partenaires locaux, elle a su comprendre que la prise en charge des patients infectés dans les pays en développement situe l'individu au sein de sa famille, de sa communauté et donc d'un réseau qu'il convient de pénétrer afin de répondre à ses exigences.

Comme nous avons pu le voir, la charte a été dédiée en première intention aux recherches biomédicales et en sciences humaines et sociales concernant l'infection par le VIH. Par développement du champ d'action de l'ANRS, la charte a été étendue de fait aux chercheurs soumettant des projets orientés vers la recherche fondamentale et en économie de la santé, ainsi que vers les co-infections.

La charte énonce des principes et des engagements auxquels les chercheurs qui souhaitent voir financer leur recherche doivent adhérer. Quels étaient ces principes ? Sur quels arguments ont-ils été construits ?

Tout d'abord, nous avons pu constater - par comparaison aux textes de référence fondateurs des principes éthiques concernant la recherche - que la charte s'appuie sur ces principes fondamentaux. Et la notion de priorité dans les principes n'apparaît pas, malgré la numérotation. Cela présente sans doute des avantages, liés au caractère égalitaire de tous les principes énoncés mais aucun des principes ne semble alors apparaître comme le plus fondamental.

Sans reprendre dans le détail les différentes notions qui y sont abordées, certaines valeurs fondamentales peuvent donc être recensées.

La **protection de la personne**, considérée dans ce type de recherche comme vulnérable semble être assurée par les bonnes pratiques et les engagements énoncés, bien que la notion même de vulnérabilité n'est pas abordée en tant que telle dans la charte. Et dans ce respect de la personne, la notion de **consentement** éclairé et libre apparaît alors comme incontournable, consentement nécessairement adapté aux spécificités du contexte et accompagné d'une **information** complète elle aussi adaptée. Déjà à ce stade, ces principes fondamentaux posent un certain nombre de difficultés pratiques sur le terrain. Quant est-il d'un consentement libre quand la recherche reste le seul accès aux soins ? Quant est-il aussi de l'autonomie de la personne, quand celle-ci rencontre un problème de langue voire d'illettrisme dans l'information qu'on lui propose ? Et au-delà de cela, la culture de décision et de libre arbitre n'est évidemment pas là même dans la culture africaine par exemple par rapport à l'occident, où le processus communautaire est fort, où le chef de tribu, homme à fortiori, est le seul qui a le pouvoir de décider...

Le **double avis éthique** recommandé par différentes instances est prévu par l'avis obligatoire d'un comité d'éthique national (ou local) ainsi que par l'instance d'expertise interne de l'agence, le CSS6.

Sur ce point, il convient de s'interroger sur le fonctionnement de cette instance. Le CSS6 applique-t-il lui-même des principes garantissant une certaine éthique, dénommée éthique de discussion par Jürgen Habermas⁵⁶. Les membres qui le composent apportent-ils également les considérations nécessaires sur ce sujet, en ont-ils réellement les compétences puisqu'il s'agit avant tout d'une instance d'évaluation scientifique ?

Ne serait-il pas envisageable (souhaitable ?) que l'agence se dote alors d'une instance interne elle-même indépendante qui pourrait émettre un avis éthique sur certains projets ? Elle pourrait par exemple mettre en place un comité d'éthique interne qui pourrait faire valoir l'éthique des recherches envisagées au sud. Ou alors ne pourrait-on attribuer ce rôle au comité de suivi de la charte ? Cela dit, de telles instances devraient se pourvoir de garde-fou pour garantir la compétence de ses membres, leur qualification, formation, et multidisciplinarité, prévoir des évaluations périodiques, assurer un fonctionnement viable

⁵⁶ De l'éthique de la discussion. Jürgen Habermas, traduit par M. Hunyadi ; 1992 ; Cerf.

avec moyens et espace de discussion.... Car la création de comités même indépendants ne protège probablement pas contre des dérives ou des systématismes de choix⁵⁷.

La charte rappelle d'autre part un certain nombre de principes issus aussi du respect déontologique scientifique, comme la **confidentialité** ou le **choix juste et équilibré** des personnes participantes. Dans ces deux notions, qui semblent relever d'une organisation méthodologique, là aussi le respect éthique n'est finalement pas si simple. En effet, qu'entend-on par confidentialité quand, comme nous l'avons décrit plus haut, la personne ne choisit pas directement de participer à la recherche mais passe par l'intermédiaire du chef ou encore d'un représentant communautaire. L'intérêt dans ce cas de faire valoir la participation d'un tiers, associatif par exemple, pourrait être utile et garantir un peu plus de confidentialité. D'autre part, au vu des différentes réponses dans le questionnaire sur cette question, on voit bien que la confidentialité peut être garantie de multiples manières. Doit-on alors la « standardiser » pour en assurer le respect ?

Les critères d'éligibilité doivent également reposer sur le principe éthique de justice ; mais là encore, que fait-on des personnes que l'on avait décidé éligibles mais qui finalement ne seront pas incluses car trop nombreuses par exemple ?

Un **suivi éthique** mais aussi, scientifique dynamique et au plus près de la recherche, se veut assurer par la constitution d'un comité indépendant. Ce comité indépendant pose là encore quelques questions. La charte le prévoit sans en préciser les moyens réels et modalités de fonctionnement. Le rôle de ce comité étant extrêmement multidisciplinaire et polyvalent, à la fois garant du respect des règles éthiques, évaluateur des aspects scientifiques, organisationnels et méthodologiques et consultable, on pourra alors s'interroger sur sa réelle autonomie et viabilité. De même, devant le manque important de ressources humaines locales à la fois dans le domaine scientifique et plus particulièrement en éthique, l'indépendance et la compétence de ce comité sont-ils vraiment garantis. De même, se trouve-t-on alors devant un comité constitué dans un but de simple représentation ou vraiment pratique ? Quelle sera son accessibilité directe sur le terrain vis-à-vis des différents acteurs de la recherche, chercheurs mais surtout patients ? Ne faudrait-il pas prévoir d'inclure dans ce comité un représentant des patients, communautaire ou associatif afin d'assurer un vrai rôle de médiateur, de tiers ?

⁵⁷ Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés. Isabelle Fauriel ; 2004 ; Thèse doctorale, Paris V

A l'écoute des problèmes et pratiques de terrain, la charte insiste ensuite sur la notion de **partenariat** avec les acteurs locaux. Elle donne à ce terme tout son sens de partage universel des ressources intellectuelles, mais aussi matérielles, issues des résultats de la recherche, entre les populations.

Enfin, et c'est un point fort et essentiel, la charte se place dans une attitude active et réelle de **prise en charge** du patient à la fois pendant la recherche et à son terme. Cela fait le lien avec le **bénéfice** de la personne qui apparaît également comme fondamental même si, là encore, le rapport bénéfice-risque en tant que tel n'est pas cité mais suggéré. En réalité sur le terrain, cette notion de bénéfice et notamment à long terme pose dans ce contexte un certain nombre de difficultés pratiques. En effet, l'infection à VIH/SIDA étant à l'heure actuelle une maladie chronique avec des traitements à vie, un promoteur de recherche ne peut assurer à lui seul une pérennisation effective des bénéfices de la recherche à la personne ayant participé. Bien que l'ANRS souhaite la garantir par une volonté de cohésion avec les responsables compétents localement, ce système de relais doit évidemment être organisé et prévu en amont de l'instauration de la recherche mais cela ne dépend alors non plus de l'agence mais des autorités locales dans un engagement de résolution d'un problème de santé publique...

Cette partie du travail a donc permis d'établir un premier niveau de validation « conceptuelle » théorique de la charte.

Mais cela suffit-il pour répondre aux interrogations pratiques que les chercheurs peuvent rencontrer sur le terrain ? Le texte tel qu'il est proposé, guide-t-il les chercheurs dans l'élaboration de leur réflexion sur les principes énoncés dans la charte ? Cela suffit-il alors à garantir le respect de ses principes ? La charte énonce un certain nombre de principes et d'engagements à respecter. Doit-on alors les voir évoqués au sein des projets de recherche, de manière théorique et pratique ? Définir, énoncer et expliquer des principes éthiques suffit-il à les faire comprendre et ainsi à les faire respecter ? La charte permet sans doute de sensibiliser les chercheurs aux principes qu'elle énonce, mais elle ne permet pas en tant que telle d'exiger vraiment les conditions qui garantiront que ces principes soient respectés.

D'un point de vue purement théorique, la charte rassemble des valeurs fondamentales qui sont énoncées avec des applications qui se veulent pratiques. Si elles sont comprises par les chercheurs, et s'ils y adhèrent, elles pourraient alors être intégrées par les chercheurs au sein de leur recherche afin de leur garantir une recherche éthique.

L'outil éthique a-t-il vraiment permis cette intégration ?

C'est au regard des résultats obtenus dans le travail rétrospectif, que l'on peut (peut-être) répondre à cette question. Il offre une vision plus dynamique de cette intégration éventuelle. Dans l'étude de **l'intégration des principes** de la charte au sein des projets, les résultats du travail rétrospectif montre que dans environ **deux tiers** des cas les grands principes et les bonnes pratiques énoncés dans la charte sont repris et intégrés par les chercheurs. L'intégration du projet à un objectif de santé publique apparaît comme la notion la mieux intégrée par les chercheurs. Le partenariat et l'impact de la recherche sont des notions présentes mais qui doivent encore être mûries. L'évaluation bénéfice-risque ne semble pas assez favorable dans la plupart des cas.

Pour **l'évaluation scientifique**, c'est d'un point de vue **méthodologique** que les projets ont été les plus critiqués (dans 70% des cas), même si les objectifs apparaissent également à redéfinir dans la moitié des cas ; on peut corréliser ces résultats au manque de pré-requis apparent soulevé aussi par les rapporteurs dans la première partie du travail rétrospectif.

Cela montre d'ailleurs l'imbrication des principes que l'on a qualifiés éthiques et qui semblent également relever de bonnes pratiques scientifiques.

Dans l'étude des **problèmes éthiques** relevés dans les projets, on constate que la charte envisage l'ensemble des « problèmes éthiques » soulevés dans les projets. Cela dit, le fait que la charte aborde ces notions ne semble pas suffire pour faire « disparaître » ces problématiques puisqu'elles transparaissent à la lecture des projets dans **plus de la moitié** des cas. La charte sans vouloir être prescriptive ne permet pas d'apporter toutes les solutions pratiques devant des considérations éthiques. Ces problèmes éthiques relevés sont-ils en pratique les plus difficiles à résoudre ? Et leurs modalités de résolution sont-elles complexes à mettre en pratique ? Un outil théorique comme la charte ne permet pas alors à lui seul de les solutionner.

L'obtention du **consentement** et l'adaptation de **l'information** semblent encore être des notions difficiles à prendre en compte contextuellement. Dans **deux tiers** des cas, la notice et le formulaire de consentement, qui constituent une garantie fondamentale du respect et de la liberté de la personne, ne sont pas fournis.

Quand les documents sont fournis, c'est la prise en compte du **contexte** spécifique qui semble poser le plus de problèmes, au vu de l'inadéquation des documents par rapport à la vulnérabilité des populations auxquelles ils s'adressent (souvent des projets envisagés en milieu rural, un taux d'alphabétisation faible, une population féminine incluse où l'importance de la parole de l'homme reste prédominante).

L'analyse des réponses au questionnaire montre que le **questionnaire**, sous cette forme, ne permet pas d'apporter suffisamment de réponses pertinentes ; il ne semble pas apporter l'aide que l'on pourrait lui accorder en tant que pièce pédagogique et opérationnelle. Il n'est vraiment **utile** que dans la **moitié** des cas. Trop de questions restent sans réponse ou accueillent des réponses incorrectes ou injustifiées.

Certaines notions, comme la soumission du projet de recherche aux **autorités nationales** et à un **comité d'éthique** du pays, semblent être acquises ; mais d'autres, comme la constitution du **comité indépendant**, ne reflètent pas une intégration marquée de ce concept par les chercheurs. En effet, la notion de comité indépendant est confuse et peut prêter à diverses interprétations au vu du nombre important de réponses différentes obtenues à cette question.

Pour les comités d'éthique locaux ou nationaux, une liste par pays a été rédigée à partir des réponses données ; elle sera transmise pour information au service PED. Il semblerait désormais intéressant d'avoir une base de données regroupant les comités locaux existants ou formés pour une recherche ; elle pourrait être mise à jour par le service et servir par exemple de référence pour des équipes de chercheurs qui auraient besoin d'un avis de ces comités.

Pour les 13 autres questions, il convient de noter que onze des treize dernières questions sont formulées sans que la réponse à fournir ne soit nécessairement accompagnée d'une **justification**. En effet, la plupart des questions ne semblent pas servir à savoir comment la notion abordée va être envisagée mais tout simplement si la notion abordée dans la question est envisagée. Cela peut laisser perplexe quant à la qualité attendue des réponses, et à la réalité du rôle du questionnaire. On peut interpréter cela par une volonté non pas prescriptive du questionnaire mais informative et pédagogique. L'outil doit ainsi inciter le chercheur à réfléchir sans qu'il y trouve dès à présent de réponse pratique. Or le manque de qualité dans les réponses, leur rédaction et leur justification, laissent penser qu'il semble nécessaire de revoir un certain nombre de questions, soit dans la formulation, soit dans l'intention. De même, vu le nombre important de réponses cochées « non concerné » de façon inappropriée, on peut se demander si le chercheur « botte en touche » par cette réponse, ou s'il ne sait pas répondre.

Enfin, même si cette analyse a révélé de faibles taux de réponses que l'on pourrait qualifier de satisfaisantes ou pertinentes, on peut se demander si les chercheurs ont cependant amorcé une réflexion sur les notions abordées. Les documents incitent-ils à cette réflexion ? Le

questionnaire ne pourrait-il pas aussi être vécu comme un travail « en double » par rapport à la rédaction déjà détaillée du projet ? Avec notre analyse, on peut dire que le questionnaire a peut-être suscité une amorce de réflexion dans environ 35% des cas. Cela dit une réponse directe à cette question semble difficile ; mais après vérification auprès des chercheurs lors des entretiens semi-directifs, il a été constaté que les questionnaires étaient remplis en dernier, lors de la constitution du dossier d'appel d'offres. Cela laisse penser donc que le questionnaire, et par extension la charte, ne servent pas suffisamment aux chercheurs pour réfléchir sur les principes et engagements énoncés.

Malgré cela, face à la rédaction d'un **chapitre éthique** présent dans la **moitié** des projets et en regard des items abordés dans ce chapitre - certains apparaissant comme des principes éthiques forts, tels que le consentement, la soumission à un comité d'éthique local ou la notion de prise en charge de la personne pendant la recherche - on se doit de constater une volonté marquée de la part des chercheurs à adhérer à ces principes mais qui ne semble pas évoluer avec le temps. C'est ainsi leur mise en application réelle qui semble être difficile.

L'adhésion des chercheurs aux principes énoncés dans la charte semble donc effective mais elle ne permet pas suffisamment l'intégration de ces considérations éthiques dans les projets de recherche. Certains principes ne sont pas intégrés et des problèmes éthiques subsistent encore. Pourtant, la volonté « éthique » des chercheurs est présente. Mais cela n'était-il pas déjà le cas avant la charte et le questionnaire ?

Dans ce travail, aucune des études proposées ne permet de répondre à cette question mais aucun des projets étudiés n'a cependant révélé des problèmes éthiques majeurs.

L'analyse des deux projets soumis à l'agence avant l'élaboration de la charte et jugés non éthiques par le CSS6 ne suffit pas pour dire que la charte peut améliorer les problématiques éthiques au sein des recherches. Ce travail ne permet pas non plus de constater des changements dans la nature de ces problèmes éthiques. Par contre, on pourrait se demander si certains persistent et si d'autres émergent.

La charte identifie-t-elle les problèmes éventuels, et y répond-elle?

La charte, partie didactique de l'outil, doit faire comprendre ses valeurs. Elle permet de formaliser une pensée sur des considérations éthiques ; elle énonce principes et engagements de l'ordre de la vérité générale qui sont incontournables ; elle émet des recommandations sur les bonnes pratiques et sur les engagements à prendre et ainsi suggère des mesures à respecter.

Le questionnaire, s'il est l'apport pédagogique et opérationnel de l'outil, doit offrir en miroir de la charte et en corrélation avec elle, non seulement une vision interrogative des principes énoncés dans la charte mais aussi une vision applicative de ces principes. Le questionnaire pose des questions sur ces principes et teste l'adhésion et la compréhension du chercheur.

Le chercheur devrait ainsi, en répondant aux questions, montrer qu'il a réfléchi aux principes énoncés par des propositions détaillées sur leurs modalités d'application. Mais est-il aussi envisageable qu'il n'y ait pas nécessairement de « bonnes » réponses aux questions posées, seulement des réponses auxquelles les chercheurs doivent avoir réfléchi ?

Le questionnaire ne semble pas permettre de répondre à la mise en application pratique des principes promulgués dans la charte. Pourtant, ne doit-il pas le faire ?

Les résultats du travail rétrospectif sont issus de données analysées « sur le papier ». Les différentes études ont été réalisées le plus objectivement possible. Mais les données ont été obtenues à partir de la construction de critères, définis par un enquêteur et relevés à partir de l'expertise de rapporteurs concernant des dossiers d'appels d'offres écrits par des chercheurs. Ainsi, ce sont trois « niveaux de langage » qui ont été analysés, source d'interprétation potentiellement subjective même dans un respect avéré d'objectivité.

Malgré cela, il reste incontestable que certains points de la charte et du questionnaire n'ont pas été réellement intégrés par les chercheurs. Est-ce par incompréhension des chercheurs, par mauvaise interprétation, par manque d'adhésion ou de volonté, par insuffisance de réflexion anticipée, ou encore par réelle absence de solution ? Et c'est peut-être là le fond du problème. Les documents constituent-ils alors le meilleur outil pour permettre d'accompagner au mieux le chercheur dans sa quête éthique ?

V.3 Perspectives

Soucieuse d'apporter des éléments de réponse à certaines questions soulevées, et après avoir fait émerger des questions éthiques liées à une recherche, l'agence a donné un sens fort aux valeurs auxquelles elle est attachée. L'outil éthique ainsi produit constitue le socle incontestable d'une démarche éthique.

Cette étude, sans remettre en cause ces valeurs fondamentales, ni la compétence des chercheurs, ni la qualité du travail de l'ANRS, a essayé d'établir des liens entre ces différents acteurs.

Ce travail a permis de montrer l'apport théorique de deux documents, leur conception pédagogique mais relativement statique.

La démarche initiée par l'agence doit se poursuivre par une stratégie plus dynamique, ancrée au sein de la réalité pratique du terrain. Pour être pleinement légitime dans cette démarche, l'approche pratique des chercheurs confrontés aux problèmes éthiques réels des recherches doit incontestablement être étudiée.

Par les entretiens semi-directifs menés auprès des chercheurs, une partie de cette approche a été entreprise ; les premiers résultats montrent effectivement que les chercheurs « attendaient » cette initiative.

La charte est considérée comme un très bon outil ; elle énonce effectivement des principes inéluctables pour les chercheurs. Moteur de réflexion, elle sert de trame pour l'application de ces principes. Sa pertinence manque parfois de précisions pratiques et détaillées notamment pour les chercheurs les moins expérimentés.

Il semble légitime de vouloir la faire évoluer. Les chercheurs souhaitent pour cela que l'agence s'investisse encore plus au cœur de leurs difficultés pratiques sur le terrain. En effet, elle a été élaborée à un temps donné afin de répondre à certaines questions mais ont vraisemblablement évoluées ; elle doit donc être actualisée.

Pour le questionnaire, les chercheurs l'estiment nécessaire, en adéquation avec la charte. La formulation des questions suscite chez certains des problèmes de compréhension difficile et d'interprétation variable. Il n'apparaît pas comme une aide à la conception de leur projet et ne leur permet pas de résoudre les difficultés qu'ils peuvent rencontrer sur le terrain. Il est même parfois qualifié de doublon par rapport à la rédaction du projet lui-même.

Le rendre plus explicite est donc impératif et le faire évoluer vers un guide d'accompagnement de la charte, avec des exemples de cas pratiques de prise en compte du contexte serait souhaité. La charte n'en serait d'ailleurs que plus accessible.

Il semblerait, en définitive, intéressant et nécessaire d'explorer, la mise en pratique de règles édictées de manière théorique dans un texte au sein des pratiques, par une étude de terrain auprès des professionnels, des participants à la recherche et même des autorités.

Par les révisions potentielles des documents et par la proposition d'extension au-delà des frontières, l'ANRS pourrait répondre aux attentes des chercheurs devant les problèmes éthiques rencontrés en 2005 et toujours sans en entraver leur démarche scientifique.

Ainsi, ce travail tenterait alors d'approcher une question plus large sur la volonté avérée de l'ANRS dans cette démarche éthique. Comme nous l'avons vu, l'ANRS a souhaité auditer

ses partenaires de terrain pour mettre en place la charte. Pour autant, elle l'a élaboré elle-même en son nom. Aurait-on pu imaginer qu'elle demande par exemple aux pays dans lesquels elle souhaite mettre en place les recherches de préciser eux-mêmes le cadre éthique qu'ils s'attendent à respecter et surtout à faire respecter ? Sans aller jusque dire qu'elle « impose » son cadre, dans cette volonté didactique, n'aurait-il pas été aussi souhaitable d'impliquer directement les pays dans cette démarche ? Et cela semble d'ailleurs être envisageable aussi sur le terrain dorénavant. Ainsi, ce sont à la fois la vision et les souhaits des chercheurs et des autorités qui seraient pris en compte. Et enfin, un travail au plus proche des populations doit également être envisagé, par le biais et le renforcement des associations de personnes vivant avec le VIH et les hépatites virales ainsi qu'avec les représentants des communautés. En effet, en quoi la pensée des élites améliore-t-elle la vie des populations, si elle ne prend pas source au cœur de celle-ci ?

« Pour faire de grandes choses, il ne faut pas être un si grand génie : il ne faut pas être au-dessus des hommes ; il faut être avec eux ».

Montesquieu, Pensées

VI. Bibliographie

Textes internationaux et nationaux

- Le Code de Nuremberg (1947), <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>
- La Déclaration universelle des droits de l'homme (1948), <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>
- Le rapport Belmont (1978) Traduction française dans Médecine et expérimentation, 1982, Les cahiers de la bioéthique n°4, Québec, Presses de l'université Laval (The U.S. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research) et aussi sur http://www.fhi.org/training/fr/Retc/pdf_files/FrenchBelmont.pdf
- Les déclarations internationales de L'Association Médicale Mondiale : le Code International d'éthique médicale (1949) et La Déclaration d'Helsinki (1964) <http://www.wma.net/f/policy/pdf/17a.pdf> et <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>
- La loi de protection de la personne se prêtant à des recherches médicales, dite Huriet –Sérusclat (JO du 20-12-88), <http://www.legifrance.gouv.fr>
- Les avis du CCNE, <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm>
N°2 et 79 sur les essais cliniques des nouveaux médicaments et la recherche de l'homme en application aux droit européens
N°13 et 29 sur les comités éthiques
N°14, 31 et 48 sur le dépistage, la lutte et la mise à disposition des traitements contre le VIH
N°38 sur la recherche en sciences du comportement
N°41 et 78 sur la coopération France et PVD et sur les disparités d'accès aux soins dans le monde
N°45 et 58 sur la transmission de l'information et le consentement éclairé
N°60 et 67 sur les lois de Bioéthiques
N°84 sur la formation à l'éthique médicale
- La Déclaration de Manille (1981), <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>
- Les recommandations du CIOMS, en collaboration avec l'OMS et l'UNESCO Directives internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains. 1982-1993 http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm
- Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées de l'ICH, thème E6, <http://www.hc-sc.gc.ca>
- Elaboration de la déclaration des normes universelles en bioéthique ; CIB ; 2004 Projet de déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (24 juin 2005), <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001390/139024f.pdf>
- Avis du GEE n° 17 "Aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement", groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles

technologies auprès de la commission européenne ; 2003,
http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics

- Nuffield Council on Bioethics: Ethics of research related to healthcare in developing countries, 2002, <http://www.nuffieldbioethics.org>
- National Bioethics Advisory Commission : Ethical and Policy Issues in International Research: Clinical Trials in Developing Countries, <http://www.nbac.org>
- Conseil National du Sida, avis du 11 mars 2003,
http://www.cns.sante.fr/htm/avis/ethique/fr_1_b.htm
- Institut de recherche pour le développement (IRD) sur la déontologie de la recherche "Nord-Sud », <http://www.ird.fr>
- Compte-rendu des conférences de 2002 et 2003 du PABIN sur les bonnes pratiques en recherche en santé en Afrique, <http://www.who.int/sidcer/fora/en/pabin3rd.pdf>
- Rapport de 1991 Council of Europe: Ethique et recherche biomédicale / Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine
- Regarding Guidance for Addressing the Provision of Antiretroviral Treatment for Trial Participants Following their Completion of NIH-Funded HIV Antiretroviral Treatment Trials in Developing Countries,
<http://grants2.nih.gov/grants/policy/antiretroviral/QandA.htm>
- La Charte Africaine des droits de l'homme et des peuples (1986)
http://www.aidh.org/Biblio/Txt_Afr/instr_81.htm
- Le Code de la Santé Publique, <http://www.legifrance.gouv.fr>
- La Déclaration du Millénaire (2000), <http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/>
- Protocole relatif à la Cour Africaine des droits de l'homme et des peuples (1988)
<http://www.aidh.org/>
- Protocole relatif aux les droits des femmes dans la charte Africaine des droits de l'homme et des peuples (1988), <http://www.aidh.org/>
- Serment d'Hippocrate (1844), <http://infodoc.inserm.fr/ethique/Ethique.nsf>

Articles

- A propos du droit à la santé : brèves considérations théoriques; Enjeux, 2004
- Contraintes éthiques des essais cliniques dans les pays en développement : expérience de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida française. B. Bazin. Société française de Pharmacologie; 2004

- Déclaration d'Helsinki revue et corrigée - gain ou perte ? M. Vallotton. B. Truniger. Forum Med Suisse n° 6; 2001 : 125
- Epidémie de l'infection par le VIH en 2005. C. Arvieux. La presse Médicale ; 2005 ; 34 : 1516-1522
- Ethique et Communication face aux maladies émergentes. G. Barrier. Actualité et dossier en santé publique; 1998
- Ethique et protection des personnes : qui fait quoi ? I. Erny. Actualités et dossier en santé publique ; 1998, 22 : 2-4
- Ethique et recherche dans les PVD. F. Dorlemcourt, D. Legros ; 2000 ; ADPS
- La lutte contre le sida en Afrique : perspectives et responsabilités. M. Etchepare. Med Trop. ; 2004 ; 64 : 579-586
- La raison économique au secours de l'éthique ; Transcriptases, 2003
- Le consentement dans le cadre des essais cliniques : enjeux, limites et perspectives d'une démarche éthique. G. Moutel. 2000 ; La lettre ORL
- Le Procès des médecins à Nuremberg. Y. Ternon
- Les nouveaux cobayes de la recherche médicale. D. Rothman. Recherche ; 2001 ; 342 : 29-37
- Point sur l'épidémie de VIH/Sida dans le monde fin 2004 ; OMS ; 2004
- Rapport d'activité sur la riposte mondiale à l'épidémie de VIH/SIDA, ONUSIDA, 2003
- Rapport CDC de 1980. Giraldo, Beth et Huang
- Réviser la Déclaration d'Helsinki : éthique vs économie. Ou le sophisme de l'urgence. Greco D.B. ; Revue canadienne VIH/SIDA et DROIT ; 2000 ; vol 5, n°4
- Révision de la déclaration d'Helsinki et qualité éthique des protocoles de recherche sur l'homme : analyse et propositions de critères d'évaluation. G. Moutel, JP. Meningaud, C. Hervé ; 1999, Le courrier de l'Arco, 4
- Situation mondiale de la pandémie VIH/SIDA, fin 2004 ; Le point sur l'épidémie dans le monde. REH ; 2004 ; 79 ; 441-450
- A new look at international research ethics. P. Singer, S. Benatar. BMJ ; 2000
- Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? AR. Jadad, RA. Moore, et al; Control Clin Trials. 1996, 17(1) : 1-12
- Methodological quality and reporting of ethical requirements in clinical trials. M. Ruiz-Canela, J. de Irala-Estevez J, et al. J Med Ethics. 2001, 27(3) : 172-6

- Clinical Research and Trial in Developing Countries. S.Yusuf. Stat.Med. ; 2002 ; 21 : 2859-2867
- Clinical trials in the elderly : ethical and methodologic considerations. D. Berdeu, C. Herve J. Fourcade. 2000 ; Rev Med Interne. 2000, 21(7) : 614-22
- Comprehension during informed consent in a less-developed country. D.W. Fitzgerald, C. Marotte, et al. ; The Lancet, 2002 ; 359 :1406-1407
- Coverage of selected services for HIV/AIDS prevention and care in low- and middle-income countries in 2003, ONUSIDA/USAID/OMS/CDC, the Policy Project, 2004.
- Ethical Issues in Clinical Trials in Developing Countries. B.A. Brody. Stat.Med; 2002 ; 21 : 2853-2858
- Ethics and clinical research. H. K. Beecher. N. Engl. J. Med; 1966, 274 : 1354-1360
- The level of effort in the national response to AIDS: the AIDS Program Effort Index (API) – the 2003 Round. USAID et al. 2003 ; Washington, Futures Group International
- The shrinking of Human Rights. The controversial revision of Helsinki's Declaration. M. Baum. HIV Medicine ; 2000 ; p.1-8
- What makes clinical research ethical. E. Emanuel, D. Weschler, C. Grady. JAMA; 2000 ; 28 (20) : 2072

Support de cours

- « Rôle des CCPPRB »
- « Quels consentements dans les PVD ? »
- « Place des patients dans le rendu des résultats – trt-5 »
- « Protocoles – trt-5 »
- Support de cours l'université de Reims : «La bioéthique et critiques de la déclaration d'Helsinki » 2005
- « Légitimité des avis rendus par 19 CCPPRB : étude de leur fonctionnement respectif, des concepts utilisés et des types d'éthique de la discussion employés. » Isabelle Fauriel ; 2004 ; Thèse doctorale, Paris V

Livres

- « Comprendre l'Afrique » R. Luneau ; 1999 ; Karthala

- « De Nuremberg à la loi Huriot. Essais thérapeutiques et recherche médicale » D. Khayat, A. Spire ; 2001 ; Ellipses
- « Ethique de la recherche et des soins dans les pays en développement » F. et E. Hirsch ; 2005 ; Vuibert
- « De l'éthique de la discussion ». Jürgen Habermas, traduit par M. Hunyadi ; 1992 ; Cerf.
- « Fondements philosophiques de l'éthique médicale » S. Rameix ; 1996 ; Ellipses
- « Histoire com50 Histoire contemporaine des médicaments ». F. Chast ; 1995 ; Editions La découverte
- « Chasseurs de virus » JB. McCornick, S. Fischer-Hoch ; 1996 ; Presse de la cité
- « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » C. Bernard ; 1966 ; Garnier-Flammarion
- « Histoire du sida » M. D. Grmek ; 1995 ; Petite bibliothèque Payot
- « Le normal et le pathologique » G. Canguilhem ; 1966 ; PUF
- « Le consentement dans les pratiques de soins et de recherche en médecine. Entre irréalisme et réalités cliniques » G. Moutel ; 2003 ; L'Harmattan
- « Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH » Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Delfraissy ; Rapport 2004 ; Médecine-Sciences Flammarion

VII. Liste des figures

Figure 1 : Nombre de rapporteurs par projets

Figure 2 : Financement des projets présentés

Figure 3 : Financement des projets faisant suite à un projet financé

Figure 4 : Financement des projets reformulés

Figure 5 : Répartition des projets soumis en fonction des secteurs d'activité

Figure 5 bis : Répartition des projets financés en fonction des secteurs d'activité

Figure 6 : Répartition des projets soumis en fonction des pathologies

Figure 7 : Répartition des projets soumis et concernant la recherche VIH en fonction des secteurs d'activité

Figure 8 : Rapport d'activité pour les projets soumis en fonction des pathologies et des secteurs d'activité

Figure 9 : Rapport d'activité pour les projets financés en fonction des pathologies et des secteurs d'activité

Figure 10 : Prise en compte des principes de la charte dans les projets soumis

Figure 11 : Etude de la qualité scientifique des projets soumis

Figure 12 : Représentation des réponses globales

Figure 13 : Représentation des réponses globales pour les projets financés

Figure 14 : Analyse de la qualité des réponses en fonction de la question posée

Questions 1 à 7

Figure 15 : Analyse de la qualité des réponses en fonction de la question posée

Questions 8 à 13

Figure 16 : Représentation des réponses correctes et incorrectes en fonction des questions

Figure 17 : Représentation des réponses globales « non concerné » en fonction des questions

Figure 18 : Représentation des réponses ininterprétables en fonction des questions

Figure 19 : Représentation des réponses globales en fonction des questions

Figure 20 : Représentation des réponses globales non justifiées en fonction des questions

Annexe 1

La charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement

mai 2002

anRS

Charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement

Préambule

La recherche dans les pays en développement constitue une priorité de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS).

En concertation avec l'ensemble de ses partenaires professionnels, institutionnels et communautaires, l'ANRS a élaboré une charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement.

Fondée sur les textes internationaux de référence, cette charte énonce des principes et engagements qui s'imposent dans tous les champs des recherches menées sur l'homme (incluant les sciences humaines et sociales, et la recherche biomédicale)* soutenues par l'ANRS dans les pays en développement.

I Principes généraux

- 1.1. Développée en partenariat entre des chercheurs du Nord et du Sud, la recherche soutenue par l'ANRS vise à lutter contre la maladie et à promouvoir la santé des populations. Elle s'inscrit nécessairement dans les objectifs de santé publique du pays. Dans tous les cas, l'ANRS informe les autorités compétentes des recherches qui seront menées.

* La mention « recherche biomédicale » fait spécifiquement référence dans cette charte aux recherches qui relèveraient en France de la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par les lois n° 90-86 du 23 janvier 1990, n° 91-73 du 18 janvier 1991, n° 94-630 du 25 juillet 1994).

- 1.2.** Toute recherche s'inscrit dans le cadre des principes éthiques émis par la communauté internationale, notamment le Code de Nuremberg (1947), la Déclaration universelle des droits de l'homme (1948), la Déclaration d'Helsinki (révisée en 2000).
- 1.3.** Les bonnes pratiques dans la conduite des recherches sont garantes de leurs valeurs éthiques.
- 1.4.** L'accès des personnes aux bénéfices attendus d'une recherche constitue un droit fondamental.
- 1.5.** La recherche doit servir les intérêts de la personne au sein de sa communauté.
Le respect de la personne, de sa dignité, de ses valeurs, de sa sécurité et de son bien-être s'affirme dans son contexte social, culturel et communautaire.
- 1.6.** La recherche constitue un engagement partenarial réciproque qui concerne l'ANRS, l'investigateur, la personne qui se prête à la recherche, les institutions et les communautés.
La responsabilisation, la compétence et le niveau d'information des partenaires contribuent au respect et à la promotion des principes éthiques.
- 1.7.** Dans ce cadre, la démarche éthique de l'ANRS vise à prendre en compte les spécificités de la recherche dans les pays en développement. Le contexte culturel, la limitation des ressources, les enjeux de l'accès aux traitements le justifient. D'autant plus que ces pays ne disposent pas toujours d'une législation adaptée, comme c'est le cas en France.
- 1.8.** L'ANRS assume une responsabilité de promoteur des recherches biomédicales. La notion de promoteur d'une recherche biomédicale renvoie à la définition qui lui est donnée dans la loi relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (1988-1994)**.

II Instance d'expertise

- 2.1.** Tout protocole de recherche est instruit par le Comité scientifique sectoriel n° 6 de l'ANRS « Recherches dans les pays en développement », comité d'experts multidisciplinaires et de représentants associatifs des pays du Sud et du Nord.

** Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par les lois n° 90-86 du 23 janvier 1990, n° 91-73 du 18 janvier 1991 et n° 94-630 du 25 juillet 1994, art. L. n° 1121-1 du Code de la santé publique : « [...] La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées les investigateurs. »

- 2.2.** Le Comité scientifique sectoriel rend un avis argumenté après avoir examiné le projet. Il tient compte de la pertinence de la recherche dans le contexte des pays en développement, de sa qualité scientifique, des modalités de validation (questionnaires d'enquête) et de réalisation, de la faisabilité, de l'appréciation du rapport bénéfices/risques de la recherche, des avantages, inconvénients, impacts individuels et collectifs, de l'adéquation aux bonnes pratiques et de la prise en compte de ses dimensions éthiques.
- 2.3.** L'engagement de l'ANRS à financer la recherche est pris par son Directeur sur proposition du Comité scientifique sectoriel, conformément au règlement intérieur de l'ANRS approuvé par le Conseil d'administration du 8 mars 2001.
- 2.4.** Les projets approuvés par l'ANRS sont ensuite soumis au Comité d'éthique du/des pays où s'effectue la recherche. Ils sont transmis pour information à l'autorité de santé du/des pays concernés.

III Instance d'éthique

- 3.1.** Le recours au Comité national d'éthique du pays où s'effectuera la recherche s'impose dans tous les cas.
En l'absence de Comité national d'éthique, il pourra s'agir d'un comité d'éthique mis en place à cet effet, lui aussi reconnu, autonome, représentatif et compétent.
- 3.2.** Tout protocole de recherche accepté par les instances de l'ANRS lui est soumis pour accord. Il en est de même pour les modifications du protocole qui pourraient intervenir au cours de sa réalisation.
- 3.3.** Le Comité rend un avis argumenté dans un délai qui ne porte pas préjudice à la personne et à la recherche. Ce délai ne devrait pas dépasser cinq semaines.
- 3.4.** Les résultats de la recherche sont communiqués au Comité d'éthique pour information avant leur diffusion publique.
- 3.5.** La transparence de ses travaux contribue à une pédagogie de la responsabilité partagée.
La possibilité d'une saisine directe renforce son action et sa reconnaissance sociale.

IV Comité indépendant

- 4.1.** Un Comité indépendant est institué pour chaque recherche biomédicale.
Sa constitution est également justifiée dans le cadre de recherches en sciences humaines et sociales impliquant le consentement de la personne.
- 4.2.** Le Comité indépendant s'assure du respect des bonnes pratiques, procède éventuellement à l'évaluation des données intermédiaires, analyse les effets préjudiciables aux intérêts des personnes concernées, et émet une recommandation sur la poursuite ou non de la recherche.
- 4.3.** Consultatif, il dispose de la faculté d'alerter le promoteur et l'investigateur des risques identifiés.
- 4.4.** Il peut constituer une instance de conseil, de recours et de conciliation.
- 4.5.** Au terme de la recherche, le Comité indépendant valide un document de fin de recherche rédigé par l'équipe de recherche avec le centre de statistiques et de gestion dans les cas qui le justifient. Ce rapport fait apparaître l'adéquation entre le protocole initial et son application au cours de l'étude, et synthétise les aspects qualitatifs et quantitatifs des résultats.
Le rapport du Comité indépendant est transmis à l'ANRS.
- 4.6.** Le Comité est constitué pour chaque projet et comprend au moins trois personnes, représentatives et qualifiées, à la fois des pays du Sud et du Nord, nommées en concertation avec l'ANRS sur proposition des investigateurs et des partenaires concernés.
Un même Comité peut assurer le suivi de plusieurs recherches.

V Bonnes pratiques

- 5.1.** Tout protocole de recherche soumis à l'expertise de l'ANRS présentera et argumentera la réflexion éthique qui accompagne son élaboration par un document spécifique qui lui sera transmis par l'ANRS avec les dossiers d'appel d'offres.
- 5.2.** Les intérêts de la recherche ne sauraient en aucun cas prévaloir sur ceux de la personne et de sa communauté.
- 5.3.** Les responsabilités imparties à l'ANRS, à l'investigateur et aux personnes incluses dans la recherche sont identifiées et formalisées : elles les engagent personnellement.
L'investigateur d'une recherche biomédicale tiendra compte, notamment, des contraintes susceptibles d'empêcher une bonne adhésion de la personne incluse dans le protocole.

- 5.4.** Le respect de la confidentialité fonde une relation responsable et confiante. Il justifie des modalités de la recherche, voire des dispositifs spécifiques, garants des droits de la personne et soucieux de la prémunir de tout préjudice.
Les règles de la confidentialité s'imposent à l'ensemble des intervenants.
- 5.5.** Lorsque la sérologie VIH conditionne l'accès à une recherche, le test de dépistage doit procéder d'une démarche personnelle, volontaire et assumée. Sa réalisation nécessite une information préalable et un accompagnement qui ne se limitent pas à la communication du résultat.
- 5.6.** La dignité, les droits, la sécurité, les intérêts et les besoins de la personne concernent également sa famille et sa communauté.
Ainsi, tout protocole doit-il prendre en compte l'impact et les conséquences possibles sur la vie de la personne au sein de sa communauté. L'énoncé de mesures d'accompagnement adaptées s'impose.
- 5.7.** Le protocole de recherche fera état des mesures envisagées pour éviter la stigmatisation et la discrimination des personnes incluses dans la recherche.

VI Engagements

- 6.1.** Équité, rigueur scientifique et transparence s'imposent dans la définition des critères d'éligibilité, l'inclusion, la non-inclusion ou l'exclusion de la recherche.
L'accès prioritaire d'une personne ayant participé à une recherche biomédicale de faisabilité au protocole qui en procéderait peut être envisagé.
- 6.2.** Dans le cas de recherches en sciences humaines et sociales, les personnes séropositives sollicitées pour une enquête seront directement informées des possibilités de prise en charge à leur disposition.
- 6.3.** La personne incluse dans une recherche est informée dans la clarté, de ses droits et des contraintes avérées ou éventuelles inhérentes au protocole.
La personne s'engage à suivre les modalités de mise en œuvre de la recherche jusqu'à son terme. La personne peut cependant cesser sa participation à la recherche, conformément au protocole de consentement.
- 6.4.** Dans une recherche biomédicale, un médecin référent sera désigné pour assurer la continuité de la relation avec les personnes incluses dans une recherche, identifier leurs demandes spécifiques et prendre les mesures justifiées.

- 6.5.** Le formulaire de consentement aura été soumis aux instances éthiques compétentes, après consultation des représentants qualifiés de la communauté et des associations de personnes vivant avec le VIH-sida.
- 6.6.** Le consentement constitue un engagement réciproque. Il procède d'une information adaptée qui concerne les objectifs, les enjeux et les modalités de mise en œuvre de la recherche. Il est indiqué à la personne qu'elle peut ne pas participer à la recherche et qu'il lui est possible à tout moment de revenir sur son consentement, cela sans préjudice.
- 6.7.** L'expression du consentement tient compte des spécificités liées à un contexte donné, en particulier des contraintes relevant des difficultés de communication, de la langue locale et de considérations culturelles.
Dans certaines circonstances, l'intervention d'une personne de confiance peut se justifier.
- 6.8.** En tant que promoteur, l'ANRS contracte une assurance en responsabilité civile pour les personnes participant à une recherche biomédicale et les investigateurs pendant la durée de la recherche. Les préjudices induits par l'expérimentation peuvent justifier un suivi médical au-delà du terme de l'essai, et, éventuellement, un droit à indemnisation.
L'ANRS s'assure de la mise à disposition des médicaments d'un essai thérapeutique pendant toute sa durée.
L'ANRS s'assure du recueil des effets indésirables graves et veille à ce que soient mises en œuvre les procédures adaptées.
- 6.9.** L'ANRS prend à sa charge le soin des personnes suivies pendant la durée de la recherche selon les modalités indiquées dans l'Annexe. Le relais devra être assuré dans le cadre du système de santé du pays concerné.
Les modalités de la prise en charge de la personne au-delà du terme de la recherche seront toujours précisées dans le protocole.
- 6.10.** Les modalités du retrait d'une personne d'un essai thérapeutique ou de son interruption motivée, justifient l'élaboration d'un dispositif attentif à l'intérêt de la personne.
- 6.11.** La divulgation des résultats de la recherche doit tenir compte des intérêts directs de la personne et de sa communauté.
- 6.12.** Au terme d'un essai thérapeutique, les traitements ayant démontré leur efficacité doivent être mis à la disposition de la personne ayant participé à la recherche.
- 6.B.** En concertation avec les autorités publiques compétentes, les bénéfices tirés d'une recherche en termes d'acquisition de savoirs ou d'innovations thérapeutiques doivent servir la communauté.

ANNEXE

Pendant la durée de la recherche, l'ANRS prend à sa charge le suivi médical des personnes infectées par le VIH incluses dans un projet de recherche biomédicale dont elle est le promoteur. L'annexe définit les modalités de cette prise en charge, indépendamment des dispositions particulières qui tiendraient au protocole de recherche.

I Suivi clinico-biologique tous les six mois

- examen clinique,
- NFS (évaluation de la tolérance au cotrimoxazole),
- énumération des lymphocytes CD4.

II Traitements et hospitalisations

2.1. Diagnostic et traitement de toutes les pathologies intercurrentes à condition :

- que le traitement figure dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS,
- qu'il soit prescrit par un médecin de l'étude,
- qu'il fasse l'objet d'un enregistrement des dispensations effectuées.

2.2. Traitements prophylactiques

- cotrimoxazole 800 mg/160 mg au-dessous de 500 CD4 par mm³,
- prophylaxie anti-tuberculeuse lorsqu'elle est indiquée.

2.3. Antirétroviraux

L'investigateur mettra tout en œuvre pour que les personnes participant à la recherche bénéficient pendant la durée de celle-ci (quand il ne s'agit pas d'un essai avec des antirétroviraux) et après celle-ci, d'un programme d'accès aux antirétroviraux : programme national, programmes internationaux, programmes d'ONG.

2.4. Toute hospitalisation prescrite et encadrée par un médecin de l'étude quelle qu'en soit la cause

Les hospitalisations de jour, lorsqu'elles sont possibles, seront privilégiées.

III Blessures accidentelles du personnel

L'investigateur et les coordonnateurs des sites ANRS s'assurent de ce que les personnels médicaux et para-médicaux participant aux recherches sont informés des précautions qui s'imposent et des procédures à suivre, et peuvent bénéficier d'un traitement prophylactique en cas d'exposition accidentelle au sang.

IV Modalités financières

- 4.1.** Le budget versé par l'ANRS à l'investigateur au titre de la recherche est de 150 euros par patient chaque année pendant toute la durée de l'étude. Il le sera également pendant la période de transition qui pourrait séparer la fin de l'étude des relais par le système de santé du pays concerné. Ce financement sera réévalué en fonction du contexte. Les sommes non utilisées reviendront de droit à l'ANRS et lui seront reversées à la fin de l'étude.
- 4.2.** L'ANRS assure les financements éventuellement nécessaires à la mise en place de ces procédures telles que vacations médicales ou locaux de consultation.

Une agence
de recherches
pour lutter
contre le
VIH/sida et
l'hépatite C

anRS

Agence nationale de recherches sur le sida
101, rue de Tolbiac 75013 Paris
Téléphone 33 (0)1 53 94 60 00 • Fax 33 (0)1 53 94 60 01

Annexe 2

Le questionnaire éthique

La charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement
Questionnaire destiné aux chercheurs

Titre du Projet :

Responsables scientifiques :

Préambule

Ce questionnaire a pour but de transmettre à l'ANRS les modalités pratiques que vous comptez adopter dans votre recherche pour la mise en œuvre des principes de la Charte d'Éthique.

L'article 2.2 de la Charte précise en effet que l'avis rendu par le comité Scientifique Sectoriel n°6 de l'ANRS "tient compte de la pertinence de la recherche dans le contexte des pays en développement, de sa qualité scientifique, des modalités de validation (questionnaires d'enquête) et de réalisation, de la faisabilité, de l'appréciation du rapport bénéfices / risques de la recherche, des avantages, inconvénients, impacts individuels et collectifs, de l'adéquation aux bonnes pratiques et de la prise en compte de ses dimensions éthiques".

Nous vous remercions donc d'accorder une grande attention à ce questionnaire en lui apportant les réponses les plus précises possibles.

Ce questionnaire peut ne concerner que partiellement votre recherche. Dans ce cas, veuillez cocher la case adéquate.

Pour toute question nécessitant des explications, vous pouvez contacter les responsables du service "Recherche dans les pays en développement" de l'ANRS : Severine Blesson, Chantal Canon, Brigitte Bazin à l'adresse e-mail : ped@anrs.fr

I – Autorité Nationales

L'article 2.4 précise que "Les projets approuvés par L'ANRS sont ... transmis pour information à l'autorité de santé du/des pays concernés"

A quelle(s) Autorité(s) de Santé (et autres autorités éventuelles) du ou des pays concernés, votre projet est/sera-t-il soumis ?

(Lister tous les pays en cas de recherche multicentrique)

Pays :

Ville :

Dénomination
de l'Autorité (1) :

Dénomination
de l'Autorité (2) :

Rappel : Les avis des Autorités devront être transmis à l'ANRS pour le financement du projet.

II – Instances de régulation de la recherche

II.1 Comité d'éthique

Les articles 2.4 et 3.4 précisent que :

"Les projets approuvés par l'ANRS sont ensuite soumis au Comité d'éthique du/ou des pays où s'effectue la recherche"

"Les résultats de la recherche sont communiqués au Comité d'éthique pour information avant leur diffusion publique"

A quel(s) comité(s) votre recherche est/sera-t-elle soumise ?
(Lister tous les Comités en cas de recherche multicentrique)

Pays :

Ville :

Dénomination
du comité :

Nom du
Président :

Rappel : Les avis des Comités devront être transmis à l'ANRS pour le financement du projet.

II.2 Comité Indépendant

Les articles 4.1 et 4.6 précisent que:

"Un Comité indépendant est institué pour chaque recherche biomédicale. Sa constitution est également justifiée dans le cadre de recherches en sciences humaines et sociales impliquant le consentement de la personne"

"Le Comité est constitué pour chaque projet et comprend au moins trois personnes, représentatives et qualifiées, à la fois des pays du Sud et du Nord, nommées en concertation avec l'ANRS sur proposition des investigateurs et des partenaires concernés. Un même Comité peut assurer le suivi de plusieurs recherches"

Le Comité indépendant a-t-il été constitué pour la recherche ? Oui Non

Si oui, composition (nom, institutions) :

Si non, commentaires :

Rappel : La composition du Comité Indépendant devra être transmise à l'ANRS pour le financement du projet

III Bonnes pratiques

3.1 Les contraintes susceptibles d'empêcher une bonne adhésion de la personne incluse dans le protocole sont-elles prises en compte ?

Cette question ne concerne pas la recherche

3.2 Avez-vous adopté des mesures spécifiques de respect de la confidentialité ?

Cette question ne concerne pas la recherche

3.3 Les modalités de réalisation de la sérologie VIH ont-elles justifié des dispositifs spécifiques ?

Cette question ne concerne pas la recherche

3.4 Quelles mesures d'accompagnement avez-vous envisagé afin d'éviter les conséquences discriminatoires de la recherche sur la vie de la personne au sein de sa communauté ?

Cette question ne concerne pas la recherche

IV Engagements

4.1 Quelles règles avez-vous adopté dans la définition des critères d'éligibilité, d'inclusion, de non-inclusion ou d'exclusion de la recherche ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.2 La notice d'information et le consentement ont-ils/seront-ils été soumis à des représentants qualifiés de la communauté et des associations de personnes vivant avec le VIH ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.3 Les personnes séropositives sollicitées pour la recherche seront elles directement informées des possibilités qui leurs sont offertes pour leur prise en charge ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.4 Avez vous envisagé des mesures adaptées aux conditions de communication des informations indispensables à l'expression du consentement ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.5 Dans la recherche biomédicale, un médecin référent est /sera-t-il désigné ?
(Précisez le nom du médecin référent)

Cette question ne concerne pas la recherche

4.6 Quelles mesures avez-vous adopté pour vous assurer du recueil des effets indésirables graves de la recherche et veiller à ce que soient mises en œuvre les procédures adaptées ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.7 Les modalités de la prise en charge de la personne au delà du terme de la recherche sont-elles définies ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.8 Les modalités du retrait d'une personne d'un essai thérapeutique ou de son interruption motivée par le promoteur ont-elles été envisagées ?

Cette question ne concerne pas la recherche

4.9 Au terme d'un essai thérapeutique, selon quelles modalités les traitements ayant pu démontrer leur efficacité seront-ils mis à disposition de la personne ayant participé à la recherche ?

Cette question ne concerne pas la recherche

Annexe 3

Entretien spécifique sur la Genèse de la Charte

Emmanuel Hirsch, philosophe, co-auteur de la charte.

Le but de cet entretien est de comprendre le contexte dans lequel a été pensée et élaborée la charte, les objectifs recherchés et les souhaits sur son évolution éventuelle. Quelques questions seront aussi posées sur le questionnaire.

1. Pouvez-vous m'expliquer la raison principale pour laquelle vous avez été amené à réfléchir dès 1999 à l'élaboration de la charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement ?
2. Dans quel(s) but(s) a-t-elle été mise en place ?
3. Qu'en attendiez-vous à ce moment-là ?
4. Rencontriez-vous de réels problèmes éthiques récurrents dans les projets de recherche ?
5. Y avaient-ils des problématiques éthiques sous-jacentes dans les projets de recherche pour lesquelles il fallait anticiper les réflexions voire les résolutions ?
6. Le manque de législation internationale vous a-t-il influencé dans la constitution de la charte ?
7. Pourquoi l'avoir appelée « Charte » ?
8. Pourquoi est-elle exclusivement destinée à la recherche dans les pays en développement ?
9. Dans le préambule, il est dit que « la charte énonce des principes et engagements qui s'imposent... »,
 - A qui ces principes s'imposent-ils ?
 - Le terme « s'impose » est assez fort ; aviez-vous dans la conception de la charte une volonté d'informer et de sensibiliser les chercheurs, de formaliser une réflexion interne devenue incontournable ou de dicter une conduite à tenir ?
10. Certains principes, comme l'engagement partenarial, les responsabilités de chacun et notamment celles de la personne participant à la recherche ou encore l'arrêt éventuel de sa participation à la recherche, sont énoncés et réaffirmés à plusieurs reprises dans la charte. Est-ce que certains principes dans la charte sont pour vous plus fondamentaux que d'autres ?
11. Vous est-il envisageable d'établir des priorités dans ces principes ?
12. À « l'usage », la charte vous satisfait-elle ?
13. Vos attentes sur la charte sont-elles différentes aujourd'hui ?
14. Pensez-vous qu'elle a contribué à modifier les pratiques ? Si oui, en quoi ?

15. Avec le recul, pensez-vous qu'elle ait des limites ?
16. Finalement, est-elle un outil de réflexion ?
17. Et/ou d'action ?
18. Pensez-vous aujourd'hui qu'elle soit l'outil le plus adapté par rapport à ce que vous en attendez ?
19. Pensez-vous à d'autres moyens ou actions qui pourraient être menées en parallèle à cette charte pour avancer sur les problématiques éthiques rencontrées dans ce type de recherche ? (professionnels et usagers ; formation, éducation, démocratie...)
20. Avez-vous des remarques particulières à faire concernant la charte ?
21. Quel est le rôle propre de l'annexe ? Puis pourquoi ne pas l'avoir intégrée directement dans la charte ?
22. Avez-vous des remarques particulières à faire concernant l'annexe ?
23. Pouvez-vous me dire la raison pour laquelle vous avez élaboré le questionnaire ?
24. Quel est son rôle propre ?
25. Est-ce que le questionnaire était le moyen nécessaire et suffisant pour « transmettre les modalités pratiques pour la mise en œuvre des principes de la charte » comme il est dit au début du questionnaire ?
26. Il y a une certaine adéquation entre les grands principes énoncés par la charte et les questions posées dans le questionnaire. Cependant, certains items abordés dans la charte comme la « divulgation des résultats » (6.11) ou encore « l'acquisition de savoirs ou d'innovations thérapeutiques » au service de la communauté (6.13) ne semblent pas être repris dans le questionnaire ? Pouvez-vous m'expliquer cela ?
27. La formulation de la plupart des questions se rapportant aux bonnes pratiques et engagements de la charte peut amener plus souvent le chercheur à une réponse directe affirmative ou négative (3.1 ; 3.2 ; 3.3 ; 4.1 à 4.5 et 4.7 ; 4.8) qu'à une réponse explicative justifiée ou source de justification (3.4 ; 4.1 ; 4.6 ; 4.9).
Ex. : Avez-vous adopté des mesures spécifiques pour... ? Versus : Quelles mesures spécifiques avez-vous adoptées pour... ?
Pouvez-vous m'expliquer cela ?
28. Est-ce que le questionnaire est un outil de réflexion ?
29. Et/ou d'action ?
30. Avez-vous des remarques particulières à faire concernant le questionnaire ?

Annexe 4

Présentation détaillée du projet de recherche

En 10 pages maximum, précisez les points suivants, renseignés selon le plan indiqué ci-après.

En cas de travaux impliquant des collaborations, définir précisément la part qui revient à chaque équipe.

Préciser, le cas échéant, dans quelles conditions de sécurité seront effectuées les manipulations.

1. Objectifs de la recherche
2. Situation actuelle du sujet dans le contexte international et références bibliographiques
3. Activités antérieures de l'équipe dans le domaine et résultats préliminaires éventuels
4. Hypothèses de travail
5. Exposé détaillé du programme de recherche et des méthodologies utilisées. Vous préciserez :
 - L'organisation de la recherche.
 - Les méthodes utilisées.
 - La description et les conditions d'obtention des différents matériaux biologiques utilisés (prise de sang, biopsie, achat de lignée cellulaire...).
 - La constitution de collection de matériaux biologiques y compris lorsqu'il s'agit d'un changement substantiel de finalité (recherches sur des matériaux biologiques prélevés dans un autre cadre).
 - L'implication de chaque personne dans la recherche.
 - La nature et les conditions d'obtention des données.
6. Echancier de la recherche, résultats et retombées attendus
7. Pour les essais thérapeutiques, vous décrirez les conditions de mise en place de l'essai et vous donnerez des indications précises sur la faisabilité de l'essai :
 - obtention du médicament (description qualitative et quantitative des médicaments utilisés, conditions de leur obtention, étiquetage, stockage, dispensation) ;
 - recrutement des patients (prévision du nombre d'inclusions en détaillant le nombre de patients par site et les sites ayant accepté de participer à l'essai) ;
 - monitoring de l'essai (indication du centre de gestion et du chef de projet, des conditions du monitoring et du recueil des données de l'essai en vue d'assurer leur qualité).

Annexe 5

Grille d'entretien Associatifs – Institutionnels – Chercheurs

La charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement a été élaborée par l'ANRS en concertation avec l'ensemble de ses partenaires professionnels, institutionnels et communautaires. Elle a été éditée en mai 2002. Elle énonce les principes et les engagements qui s'imposent pour toutes recherches soutenues par l'ANRS et menées sur l'homme dans les pays en développement. La charte est également dotée d'une annexe définissant les modalités de prise en charge par l'agence concernant le suivi médical des participants à la recherche.

Enfin, un questionnaire soumis aux chercheurs lors de la constitution de leur dossier d'appel d'offre, a pour but de transmettre à l'ANRS les modalités pratiques qu'ils comptent adopter dans leur recherche pour la mise en œuvre des principes de la charte. Ce questionnaire est une partie intégrante du dossier que le CSS6 prendra en compte lors de sa décision argumentaire en vue d'un financement.

1. Est-ce important pour vous que l'ANRS se soit dotée d'une charte d'éthique de la recherche dans les pays en développement ? Quelle que soit la réponse, Pourquoi ?
2. Selon vous, la charte énonce-t-elle les principes éthiques fondamentaux de la recherche ? Pouvez-vous me décrire brièvement lesquels sont énoncés et lesquels « manquent » ?
Trouvez-vous que la charte est adaptée à tout type de recherche ? Quelle que soit la réponse, Pourquoi ?
Que faudrait-il modifier et/ou ajouter ?
3. La trouvez-vous suffisamment compréhensible ? Réalisable ? Précise ?
Quelle que soit les réponses à chaque question, Pourquoi ?
4. Est-ce que la charte a suscité des interrogations dans la façon dont vous appréhendez les projets de recherches et modifié vos réflexions dans les problématiques éthiques des recherches ? Quelle que soit la réponse, Pourquoi ?
5. Est-ce que la charte a changé vos pratiques dans la conception, la réalisation et l'analyse de vos projets de recherche ? Quelle que soit la réponse, Comment et Pourquoi ?
6. Est-ce que pour vous dans votre expérience elle répond à tous les aspects éthiques de la recherche ? Est-ce qu'elle est adaptée à votre expérience pratique de recherche ? Quelle que soit la réponse, Pourquoi ? Quelle que soit la réponse, Pourquoi ?
Et si non, que faudrait-il faire pour y répondre, par quels autres moyens ou actions pourrait-on aborder ces aspects ?
7. Est-ce que vous lisez la charte à chaque projet ?
8. Avez-vous d'autres remarques à faire concernant la charte ?
9. Avez-vous des remarques particulières à faire concernant l'annexe ?

Le questionnaire doit permettre de transmettre les modalités de mises en œuvre des principes énoncés dans la charte.

10. Pensez-vous en effet qu'il permet de les transmettre ?
11. Trouvez-vous que le questionnaire soit en adéquation avec la charte ?
12. Est-ce que le questionnaire est pour vous un outil de réflexion sur la conception de votre projet ? Pourquoi ?
13. Est-ce que le questionnaire est adapté à vos pratiques ? Pourquoi ?
14. Trouvez-vous les questions suffisamment compréhensibles ? Pourquoi ? Et précises ? Si non, pourquoi et lesquelles ne le sont pas ? Pensez-vous que les questions puissent donner lieu à des interprétations différentes ? Si oui, pourquoi et lesquelles ? Si non, pourquoi ?
15. Lorsque vous répondez à une question du questionnaire, pensez-vous que répondre seulement par l'affirmative ou la négative soit suffisant ? Si oui, pourquoi ? Si non, ne pensez-vous pas nécessaire de justifier vos réponses ? Et obligatoire ?
16. Avez-vous des remarques particulières sur le questionnaire ? Si oui, lesquelles ?
17. Avez-vous déjà « utilisé » ou utilisez-vous ces documents à d'autres fins que dans la composition d'un dossier d'appel d'offre ANRS ? Si oui, pouvez-vous me dire à quelle(s) occasion(s) ? Si non, pourquoi ?
Pensez-vous qu'ils pourraient être utilisés « universellement »/plus généralement ?
18. Pensez-vous qu'il serait intéressant d'avoir un aperçu sur le terrain de l'engagement que prennent les chercheurs ?

Annexe 6

Grille d'analyse des projets

1. Analyse « administrative » du dossier

Date d'appel d'offre

Thèmes : VIH VHB VHC

Secteurs d'activité : RF RC RSHS Rec

Problématique générale du projet

Les auteurs

Nouveau dossier - Dossier reformulé – Dossier qui fait suite à un projet déjà financé

Financé – Non financé – Non financé mais retenu scientifiquement

Présence du questionnaire éthique rempli

Nombre de rapporteurs de l'instance d'expertise CSS6

Nature du rapporteur lors d'une reformulation (identique ou différent)

Budget demandé : élevé ou adapté

2. Critères de la recherche

La question principale qui était posée pour relever ces critères de recherche était :

« Les chercheurs se sont-ils prononcés dans le projet sur les items suivants : ... » , à la lecture du projet, via les expertises des rapporteurs, les comptes-rendus du service PED et du CSS6, différentes notes de comités d'éthiques locaux ou nationaux.

Les items ont été choisis en lien avec les principes éthiques énoncés dans la charte :

- Equipe : connue, expérimentée, compétente, qualifiée, diversifiée
- Partenariat nord-sud précisé et détaillé
- Pertinence de la recherche et valeur intégrée dans un « problème » de santé publique : vers une amélioration effective de la situation sanitaire du pays
- Buts scientifique et thérapeutique : impact : retombées à court, moyen et long terme, impact pour les populations, amélioration des connaissances
- Pré requis (données chez l'animal, données bibliographiques, données intermédiaires d'autres études en cours, test pharmacologique...)
- Evaluation du rapport bénéfice-risque

3. Etude du protocole :

Elaboration et **rédaction** du protocole, compréhension scientifique, compréhension thérapeutique ; qualité de la rédaction : succincte, complexe - confuse, théorique, sans bibliographie

Hypothèses avancées : valides – réalistes, complexes – confuses - nombreuses,

Objectifs : nombreux, valides, réalistes, confus - complexes, théoriques, hors champs ANRS (pré-étude, pas projet de recherche, étude pilote...), non éthiques

Méthodologie : choix, confuse, réalisable, complexe, inadaptée

- critères d'inclusion – exclusion, randomisation, nombre de personnes, de sites, recrutement, refus, biais...
- techniques et matériels : peu appropriés, peu évalués, complexes, confus
- statistiques et gestion des données : peu appropriées, peu évaluées, complexes, confuses

Problèmes éthiques : critères d'inclusion, d'exclusion excessif, consentement, information, suivi pendant et après la recherche*, bénéfique et avantages attendus, intérêt pour la communauté, risques, rendu des résultats, confidentialité, objectifs et méthodes

Enoncés de principes éthiques et/ou considérations éthiques : **chapitre** ou paragraphe + détails

Notice d'information et Formulaire de consentement **fournis**

Etude rapide des documents :

- Consentement : fourni ou non.
- type de consentement : oral avec ou sans témoins, écrit, non mentionné.
- quelles exceptions et pourquoi s'il y en a
- modalités de recueil, temps d'explication
- incitations financières, influences extérieures (conjoint, famille, rumeurs,...)
- multiplicité des sources de l'accord
- problèmes des patients illettrés – témoins – personne de confiance
- taux de refus

- Notice : fournie ou non.
- Complète, claire et adaptée
- Nature, choix de transmission (écrit, vidéo, oral, individuel ou collectif), temps consacré...
- adaptation à la personne
- problème des normes employées, relatives au pays promoteur, aux populations utilisées ou normes universelles

*Suivi pendant et après la recherche :

Confidentialité

Consentement

Prise en charge VIH et autres maladies OMS

Ouverture des droits sociaux

Prise en compte de la famille, conséquences socio-familiales, éviter la discrimination/stigmatisation

Contraintes- individuel et collectivité

Prise en charge des EI

Possibilité de revenir sur la décision ou arrêt précoce ou sortie du protocole, modalités

Place du patient dans le rendu des résultats - Communications des résultats

Traitement assuré ensuite

4. Etude des réponses au questionnaire

- Autorités Nationales (item 1.1)

- Comité d’Ethique (chapitre III)

- Comité Indépendant (chapitre IV)

- 13 Questions sur les Bonnes Pratiques (chapitre V) et sur les Engagements (chapitre VI)

Annexe 7

Le Code de Nuremberg - 1947

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qu'elle ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Annexe 8

La Déclaration Universelle des droits de l'homme – 1948

Adoptée par l'Assemblée générale dans sa résolution 217 A (III) du 10 décembre 1948

Préambule

Considérant que la reconnaissance de la dignité inhérente à tous les membres de la famille humaine et de leurs droits égaux et inaliénables constitue le fondement de la liberté, de la justice et de la paix dans le monde.

Considérant que la méconnaissance et le mépris des droits de l'homme ont conduit à des actes de barbarie qui révoltent la conscience de l'humanité et que l'avènement d'un monde où les êtres humains seront libres de parler et de croire, libérés de la terreur et de la misère, a été proclamé comme la plus haute aspiration de l'homme.

Considérant qu'il est essentiel que les droits de l'homme soient protégés par un régime de droit pour que l'homme ne soit pas contraint, en suprême recours, à la révolte contre la tyrannie et l'oppression.

Considérant qu'il est essentiel d'encourager le développement de relations amicales entre nations.

Considérant que dans la Charte les peuples des Nations Unies ont proclamé à nouveau leur foi dans les droits fondamentaux de l'homme, dans la dignité et la valeur de la personne humaine, dans l'égalité des droits des hommes et des femmes, et qu'ils se sont déclarés résolus à favoriser le progrès social et à instaurer de meilleures conditions de vie dans une liberté plus grande.

Considérant que les Etats Membres se sont engagés à assurer, en coopération avec l'Organisation des Nations Unies, le respect universel et effectif des droits de l'homme et des libertés fondamentales.

Considérant qu'une conception commune de ces droits et libertés est de la plus haute importance pour remplir pleinement cet engagement.

L'Assemblée Générale proclame la présente Déclaration Universelle des Droits de l'Homme comme l'idéal commun à atteindre par tous les peuples et toutes les nations afin que tous les individus et tous les organes de la société, ayant cette Déclaration constamment à l'esprit, s'efforcent, par l'enseignement et l'éducation, de développer le respect de ces droits et libertés et d'en assurer, par des mesures progressives d'ordre national et international, la reconnaissance et l'application universelles et effectives, tant parmi les populations des Etats Membres eux-mêmes que parmi celles des territoires placés sous leur juridiction.

Article premier

Tous les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits. Ils sont doués de raison et de conscience et doivent agir les uns envers les autres dans un esprit de fraternité.

Article 2

1. Chacun peut se prévaloir de tous les droits et de toutes les libertés proclamés dans la présente Déclaration, sans distinction aucune, notamment de race, de couleur, de sexe, de langue, de religion, d'opinion politique ou de toute autre opinion, d'origine nationale ou sociale, de fortune, de naissance ou de toute autre situation.

2. De plus, il ne sera fait aucune distinction fondée sur le statut politique, juridique ou international du pays ou du territoire dont une personne est ressortissante, que ce pays ou territoire soit indépendant, sous tutelle, non autonome ou soumis à une limitation quelconque de souveraineté.

Article 3

Tout individu a droit à la vie, à la liberté et à la sûreté de sa personne.

Article 4

Nul ne sera tenu en esclavage ni en servitude; l'esclavage et la traite des esclaves sont interdits sous toutes leurs formes.

Article 5

Nul ne sera soumis à la torture, ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants.

Article 6

Chacun a le droit à la reconnaissance en tous lieux de sa personnalité juridique.

Article 7

Tous sont égaux devant la loi et ont droit sans distinction à une égale protection de la loi. Tous ont droit à une protection égale contre toute discrimination qui violerait la présente Déclaration et contre toute provocation à une telle discrimination.

Article 8

Toute personne a droit à un recours effectif devant les juridictions nationales compétentes contre les actes violant les droits fondamentaux qui lui sont reconnus par la constitution ou par la loi.

Article 9

Nul ne peut être arbitrairement arrêté, détenu ou exilé.

Article 10

Toute personne a droit, en pleine égalité, à ce que sa cause soit entendue équitablement et publiquement par un tribunal indépendant et impartial, qui décidera, soit de ses droits et obligations, soit du bien-fondé de toute accusation en matière pénale dirigée contre elle.

Article 11

1. Toute personne accusée d'un acte délictueux est présumée innocente jusqu'à ce que sa culpabilité ait été légalement établie au cours d'un procès public où toutes les garanties nécessaires à sa défense lui auront été assurées.

2. Nul ne sera condamné pour des actions ou omissions qui, au moment où elles ont été commises, ne constituaient pas un acte délictueux d'après le droit national ou international. De même, il ne sera infligé aucune peine plus forte que celle qui était applicable au moment où l'acte délictueux a été commis.

Article 12

Nul ne sera l'objet d'immixtions arbitraires dans sa vie privée, sa famille, son domicile ou sa correspondance, ni d'atteintes à son honneur et à sa réputation. Toute personne a droit à la protection de la loi contre de telles immixtions ou de telles atteintes.

Article 13

1. Toute personne a le droit de circuler librement et de choisir sa résidence à l'intérieur d'un Etat.

2. Toute personne a le droit de quitter tout pays, y compris le sien, et de revenir dans son pays.

Article 14

1. Devant la persécution, toute personne a le droit de chercher asile et de bénéficier de l'asile en d'autres pays.

2. Ce droit ne peut être invoqué dans le cas de poursuites réellement fondées sur un crime de droit commun ou sur des agissements contraires aux buts et aux principes des Nations Unies.

Article 15

1. Tout individu a droit à une nationalité.

2. Nul ne peut être arbitrairement privé de sa nationalité, ni du droit de changer de nationalité.

Article 16

1. A partir de l'âge nubile, l'homme et la femme, sans aucune restriction quant à la race, la nationalité ou la religion, ont le droit de se marier et de fonder une famille. Ils ont des droits égaux au regard du mariage, durant le mariage et lors de sa dissolution.

2. Le mariage ne peut être conclu qu'avec le libre et plein consentement des futurs époux.

3. La famille est l'élément naturel et fondamental de la société et a droit à la protection de la société et de l'Etat.

Article 17

1. Toute personne, aussi bien seule qu'en collectivité, a droit à la propriété.

2. Nul ne peut être arbitrairement privé de sa propriété.

Article 18

Toute personne a droit à la liberté de pensée, de conscience et de religion ; ce droit implique la liberté de changer de religion ou de conviction ainsi que la liberté de manifester sa religion ou sa conviction seule ou en commun, tant en public qu'en privé, par l'enseignement, les pratiques, le culte et l'accomplissement des rites.

Article 19

Tout individu a droit à la liberté d'opinion et d'expression, ce qui implique le droit de ne pas être inquiété pour ses opinions et celui de chercher, de recevoir et de répandre, sans considérations de frontières, les informations et les idées par quelque moyen d'expression que ce soit.

Article 20

1. Toute personne a droit à la liberté de réunion et d'association pacifiques.

2. Nul ne peut être obligé de faire partie d'une association.

Article 21

1. Toute personne a le droit de prendre part à la direction des affaires publiques de son pays, soit directement, soit par l'intermédiaire de représentants librement choisis.

2. Toute personne a droit à accéder, dans des conditions d'égalité, aux fonctions publiques de son pays.

3. La volonté du peuple est le fondement de l'autorité des pouvoirs publics ; cette volonté doit s'exprimer par des élections honnêtes qui doivent avoir lieu périodiquement, au suffrage universel égal et au vote secret ou suivant une procédure équivalente assurant la liberté du vote.

Article 22

Toute personne, en tant que membre de la société, a droit à la sécurité sociale ; elle est fondée à obtenir la satisfaction des droits économiques, sociaux et culturels indispensables à sa dignité et au libre développement de sa personnalité, grâce à l'effort national et à la coopération internationale, compte tenu de l'organisation et des ressources de chaque pays.

Article 23

1. Toute personne a droit au travail, au libre choix de son travail, à des conditions équitables et satisfaisantes de travail et à la protection contre le chômage.

2. Tous ont droit, sans aucune discrimination, à un salaire égal pour un travail égal.

3. Quiconque travaille a droit à une rémunération équitable et satisfaisante lui assurant ainsi qu'à sa famille une existence conforme à la dignité humaine et complétée, s'il y a lieu, par tous autres moyens de protection sociale.

4. Toute personne a le droit de fonder avec d'autres des syndicats et de s'affilier à des syndicats pour la défense de ses intérêts.

Article 24

Toute personne a droit au repos et aux loisirs et notamment à une limitation raisonnable de la durée du travail et à des congés payés périodiques.

Article 25

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

2. La maternité et l'enfance ont droit à une aide et à une assistance spéciales. Tous les enfants, qu'ils soient nés dans le mariage ou hors mariage, jouissent de la même protection sociale.

Article 26

1. Toute personne a droit à l'éducation. L'éducation doit être gratuite, au moins en ce qui concerne l'enseignement élémentaire et fondamental. L'enseignement élémentaire est obligatoire. L'enseignement technique et professionnel doit être généralisé ; l'accès aux études supérieures doit être ouvert en pleine égalité à tous en fonction de leur mérite.

2. L'éducation doit viser au plein épanouissement de la personnalité humaine et au renforcement du respect des droits de l'homme et des libertés fondamentales. Elle doit favoriser la compréhension, la tolérance et l'amitié entre toutes les nations et tous les groupes raciaux ou religieux, ainsi que le développement des activités des Nations Unies pour le maintien de la paix.

3. Les parents ont, par priorité, le droit de choisir le genre d'éducation à donner à leurs enfants.

Article 27

1. Toute personne a le droit de prendre part librement à la vie culturelle de la communauté, de jouir des arts et de participer au progrès scientifique et aux bienfaits qui en résultent.

2. Chacun a droit à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur.

Article 28

Toute personne a droit à ce que règne, sur le plan social et sur le plan international, un ordre tel que les droits et libertés énoncés dans la présente Déclaration puissent y trouver plein effet.

Article 29

1. L'individu a des devoirs envers la communauté dans laquelle seul le libre et plein développement de sa personnalité est possible.

2. Dans l'exercice de ses droits et dans la jouissance de ses libertés, chacun n'est soumis qu'aux limitations établies par la loi exclusivement en vue d'assurer la reconnaissance et le respect des droits et libertés d'autrui et afin de satisfaire aux justes exigences de la morale, de l'ordre public et du bien-être général dans une société démocratique.

3. Ces droits et libertés ne pourront, en aucun cas, s'exercer contrairement aux buts et aux principes des Nations Unies.

Article 30

Aucune disposition de la présente Déclaration ne peut être interprétée comme impliquant pour un Etat, un groupement ou un individu un droit quelconque de se livrer à une activité ou d'accomplir un acte visant à la destruction des droits et libertés qui y sont énoncés.

Département de l'information, Nations Unies © ONU

Annexe 9

La Déclaration d'Helsinki - Association Médicale Mondiale – 1964

Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains.

Déclaration d'Helsinki (recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales), adoptée par la 18e Assemblée générale, Helsinki, Juin 1964 et amendée par les 29e Assemblée générale, Tokyo, Octobre 1975 35e Assemblée générale, Venise, Octobre 1983 41e Assemblée générale, Hong Kong, Septembre 1989 48e Assemblée générale, Somerset West (Afrique du Sud), Octobre 1996 et la 52e Assemblée générale, Edimbourg, Octobre 2000 :

Introduction

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.

2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".

4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.

5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.

7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en oeuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.

8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés au plan économique comme au plan médical doivent être identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront

pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

Principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence induite. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soignée du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis

un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement

éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

Principes applicables a la recherche medicale conduite au cours d'un traitement

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité. Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.